

Aus der Abteilung für Endokrinologie
an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Untersuchungen zu Suppressionseffekten auf die
Gonadotropinsekretion bei Langzeitapplikation
eines hochwirksamen GnRH-Analogs

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von P e t e r S c h o l z
aus K e m p t e n / A l l g ä u

Mainz

1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0036

Aus der Abteilung für Endokrinologie
an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Untersuchungen zu Suppressionseffekten auf die
Gonadotropinsekretion bei Langzeitapplikation
eines hochwirksamen GnRH-Analogs

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von P e t e r S c h o l z
aus K e m p t e n / A l l g ä u

Mainz

1979



Dekan : Prof. Dr. H. Leithoff
1. Gutacher : Prof. Dr. J. Happ
2. Gutachter : Prof. Dr. J. Beyer

Tag der mündlichen Prüfung: 15-01-1980

Themenverzeichnis

Einleitung

1.1.	Einleitung	1
1.2.	Thema des Projekts	2
1.3.	Thema des Projekts	3
1.4.	Thema des Projekts	4
1.5.	Thema des Projekts	5
1.6.	Thema des Projekts	6
1.7.	Thema des Projekts	7
1.8.	Thema des Projekts	8
1.9.	Thema des Projekts	9
1.10.	Thema des Projekts	10
1.11.	Thema des Projekts	11
1.12.	Thema des Projekts	12
1.13.	Thema des Projekts	13
1.14.	Thema des Projekts	14
1.15.	Thema des Projekts	15
1.16.	Thema des Projekts	16
1.17.	Thema des Projekts	17
1.18.	Thema des Projekts	18
1.19.	Thema des Projekts	19
1.20.	Thema des Projekts	20
1.21.	Thema des Projekts	21
1.22.	Thema des Projekts	22
1.23.	Thema des Projekts	23
1.24.	Thema des Projekts	24
1.25.	Thema des Projekts	25
1.26.	Thema des Projekts	26
1.27.	Thema des Projekts	27
1.28.	Thema des Projekts	28
1.29.	Thema des Projekts	29
1.30.	Thema des Projekts	30
1.31.	Thema des Projekts	31
1.32.	Thema des Projekts	32
1.33.	Thema des Projekts	33
1.34.	Thema des Projekts	34
1.35.	Thema des Projekts	35
1.36.	Thema des Projekts	36
1.37.	Thema des Projekts	37
1.38.	Thema des Projekts	38
1.39.	Thema des Projekts	39
1.40.	Thema des Projekts	40
1.41.	Thema des Projekts	41
1.42.	Thema des Projekts	42
1.43.	Thema des Projekts	43
1.44.	Thema des Projekts	44
1.45.	Thema des Projekts	45
1.46.	Thema des Projekts	46
1.47.	Thema des Projekts	47
1.48.	Thema des Projekts	48
1.49.	Thema des Projekts	49
1.50.	Thema des Projekts	50
1.51.	Thema des Projekts	51
1.52.	Thema des Projekts	52
1.53.	Thema des Projekts	53
1.54.	Thema des Projekts	54
1.55.	Thema des Projekts	55
1.56.	Thema des Projekts	56
1.57.	Thema des Projekts	57
1.58.	Thema des Projekts	58
1.59.	Thema des Projekts	59
1.60.	Thema des Projekts	60
1.61.	Thema des Projekts	61
1.62.	Thema des Projekts	62
1.63.	Thema des Projekts	63
1.64.	Thema des Projekts	64
1.65.	Thema des Projekts	65
1.66.	Thema des Projekts	66
1.67.	Thema des Projekts	67
1.68.	Thema des Projekts	68
1.69.	Thema des Projekts	69
1.70.	Thema des Projekts	70
1.71.	Thema des Projekts	71
1.72.	Thema des Projekts	72
1.73.	Thema des Projekts	73
1.74.	Thema des Projekts	74
1.75.	Thema des Projekts	75
1.76.	Thema des Projekts	76
1.77.	Thema des Projekts	77
1.78.	Thema des Projekts	78
1.79.	Thema des Projekts	79
1.80.	Thema des Projekts	80
1.81.	Thema des Projekts	81
1.82.	Thema des Projekts	82
1.83.	Thema des Projekts	83
1.84.	Thema des Projekts	84
1.85.	Thema des Projekts	85
1.86.	Thema des Projekts	86
1.87.	Thema des Projekts	87
1.88.	Thema des Projekts	88
1.89.	Thema des Projekts	89
1.90.	Thema des Projekts	90
1.91.	Thema des Projekts	91
1.92.	Thema des Projekts	92
1.93.	Thema des Projekts	93
1.94.	Thema des Projekts	94
1.95.	Thema des Projekts	95
1.96.	Thema des Projekts	96
1.97.	Thema des Projekts	97
1.98.	Thema des Projekts	98
1.99.	Thema des Projekts	99
1.100.	Thema des Projekts	100

Inhaltsverzeichnis :

1.	<u>Einleitung</u>	
1.1.	Historischer Überblick	1
1.2.	Physiologie der Hypothalamus - Hypophysen - Gonaden - Achse	3
1.2.1.	Anatomische Grundlagen	3
1.2.2.	Bildung und Freisetzung von GnRH im Hypothalamus	4
1.2.3.	Bildung und Freisetzung von LH und FSH in der Adenohypophyse	4
1.2.4.	Wirkung von LH und FSH auf die Gonaden	6
1.2.5.	Endokrine Regulation der Gonadenfunktion	6
1.2.5.1.	Der Regelkreis	6
1.2.5.2.	long loop feed-back	7
1.2.5.3.	short loop feed-back	8
1.2.5.4.	ultra short loop feed-back	8
1.3.	Chemie und Metabolismus des GnRH und seiner Analoga	9
1.4.	Wirkungen von GnRH und dessen Analoga in der Langzeit-Anwendung	10
1.4.1.	Therapie mit GnRH und dessen Analoga	10
1.4.2.	Stimulation der Gonadotropinfreisetzung und priming-effect	11
1.4.3.	Suppressionsphänomene	11
2.	<u>Fragestellung</u>	13
3.	<u>Methodik</u>	
3.1.	Versuchspersonen, Behandlungsgruppen	14
3.2.	Versuchsanordnung	15
3.3.	Verwendete Pharmaka	17
3.3.1.	Synthetisches GnRH	17
3.3.2.	D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	17
3.4.	Applikation des GnRH-Analogs	19
3.5.	Der GnRH-Stimulationstest	20
3.6.	Gewinnung und Aufbereitung der Serumproben	21

3.7.	Radioimmunologische Hormonbestimmungen	22
3.7.1.	Der Radioimmunoassay (RIA)	22
3.7.2.	Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	23
3.7.3.	Testosteron (T)	24
3.7.4.	Oestradiol (E_2)	24
3.8.	Bestimmung von Antikörpern gegen GnRH und GnRH - Analog	25
3.8.1.	GnRH-Antikörper	25
3.8.2.	GnRH-Analog-Antikörper	25
4.	<u>Statistische Auswertung</u>	
4.1.	Allgemeines	26
4.2.	Rechenoperationen im Student-t-Test	27
4.3.	Rechenoperationen im Wilcoxon-Test	28
5.	<u>Ergebnisse</u>	
5.1.	Einzelergebnisse in den Behandlungsgruppen	29
5.1.1.	Gruppe A	29
5.1.2.	Gruppe B	34
5.1.3.	Gruppe C	36
5.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse	38
6.	<u>Diskussion</u>	42
7.	<u>Zusammenfassung</u>	47
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	49
9.	<u>Tabellen</u>	60
10.	<u>Verzeichnis der Abkürzungen</u>	77

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

HOHLWEG und JUNKMANN (1932) gelangten bei Hypophysentransplantationen an Ratten erstmals zu der Ansicht, daß die Funktion der Hypophyse vom Gehirn kontrolliert werden müsse. Es blieb jedoch GREEN und HARRIS (1947) vorbehalten aufzuzeigen, daß es im vorderen Hypothalamus Substanzen gibt, welche die Hypophyse beeinflussen, wobei HARRIS (1955) eine nervale und GUILLEMIN und ROSENBERG (1957) eine humorale Kontrolle betonten.

Im Wesentlichen bis heute gültig, postulierten McCANN und PORTER (1969), daß es für das thyreoideastimulierende Hormon (TSH), das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH), das somatotrope Hormon (STH), das melanozytenstimulierende Hormon (MSH) und Prolactin Releasingfaktoren und zusätzlich für STH, MSH und Prolactin Inhibitingfaktoren gebe. Dabei wurde angenommen, daß ein Releasingfaktor in den hypothalamischen Hirnzellen synthetisiert wird, durch Sezernierung in die hypophysären Pfortadergefäße gelangt und in der Adenohypophyse die Freisetzung des entsprechenden Hormons bewirkt.

Aus dem lyophilisierten Extrakt von 165 000 Schweinehypothalami gelang es SCHALLY et al. (1971 a) einen Stoff zu isolieren, der in vitro und in vivo, sowohl die Freisetzung von LH als auch FSH aus der Hypophyse ovariectomierter Ratten bewirkte. Nachdem von MATSUO et al. (1971) die Struktur dieser Substanz als die eines Dekapeptids mit der Aminosäuresequenz p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ charakterisiert werden konnte, gelang noch im selben Jahr dessen Synthese. Nach SCHALLY et al. (1971 b) setzte synthetisches luteinisierendes Hormon-Releasinghormon (LHRH) wie natürliches in den Hypophysen verschiedener Tierspezies und beim

Menschen sowohl LH als auch FSH frei, welche zusammen als Gonadotropine (Gn) bezeichnet werden. LHRH wird daher heute Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) genannt, zumal die Existenz eines bevorzugt die FSH-Sekretion stimulierenden Releasinghormons durch MARTINI (1974) nicht nachgewiesen werden konnte.

Durch die Synthese des GnRH war es nun nicht allein möglich, physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge der endokrinen Regulation der Gonadenfunktion weiter aufzuklären, vielmehr stellt GnRH inzwischen auch ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Differenzierung von primären und sekundären Gonadenstörungen dar (FRANCHIMONT et al., 1974). Es wurde zudem bereits mit wechselndem Erfolg zur Therapie sekundärer Gonadenstörungen eingesetzt, so z.B. zur Anregung der Spermatogenese bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus (MORTIMER et al., 1974) und zur Deszensusförderung bei uni- und bilateralem Kryptorchismus präpubertärer Jungen (BARTSCH und FRICK, 1974), bzw. maldescensus testis (HAPP et al., 1977). In dem Bestreben therapeutisch nutzbare Substanzen zu erhalten, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von stimulatorisch hochaktiven und agonistisch wirkenden GnRH-Analoga synthetisiert (COY et al., 1975, SANDOW et al., 1975), jedoch fand man auch inhibitorisch und antagonistisch wirkende Analoga (SANDOW et al., 1975, VILCHEZ-MARTINEZ et al., 1976). Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit diesen Substanzen haben die Neuroendokrinologie in letzter Zeit um wesentliche Schritte vorangebracht.

1.2. Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

1.2.1. Anatomische Grundlagen

An der ventralen Basis des Gehirns liegt als ein Teil des Diencephalons der Hypothalamus. Den Boden und den unteren Teil der Seitenwände des 3. Ventrikels bildend, wird er ventral von dem chiasma opticum und dorsal von den corpora mammillaria begrenzt. Nach caudal folgt in der fossa hypophysealis das os sphenoidale. Die Hypophyse mit einem lobus posterior (Neurohypophyse) als Ausziehung des Diencephalons und einem lobus anterior (Adenohypophyse), der sich embryonal von der Rathkeschen Tasche ableitet und in eine pars infundibularis, eine pars distalis und in eine pars intermedia gliedert. Bei der histologischen und funktionellen Gliederung des Hypothalamus nach LABHART (1978) in Zonen und in Kernareale, ist hier eine kleinzellige Kerngruppe (nucleus infundibularis und nucleus ventromedialis) als Produktionsstätte des GnRH von besonderer Bedeutung. Deren marklose Axone enden als tractus tubero-hypophysealis in der eminentia mediana des nahen Infundibulumanteils der Adenohypophyse. Dort gelangen die Neurosekrete in ein Kapillarbett, welches durch arterielles Blut aus der a. carotis interna über die aa. hypophyseae internae - nach Durchströmung des primären Kapillarplexus der Neurohypophyse - als hypophysäres Pfortadersystem Zufluß erhält. Der venöse Abfluß führt zu den Sinusoiden des pars distalis der Adenohypophyse, wo die Neurosekrete u.a. die Gonadotropine produzierenden, basophilen β -Zellen erreichen. Diese Hormone fließen hauptsächlich über das Venengeflecht der Neurohypophyse ab, gelangen in den sinus cavernosus und erreichen somit das periphere Blut und die Gonaden (LABHART, 1978).

1.2.2. Bildung und Freisetzung von GnRH im Hypothalamus

Exogene (optische, akustische etc.) und endogene (Psyche, Schmerz etc.) Stimuli gelangen über afferente Nervenbahnen - zum Teil durch Vermittlung des Limbischen Systems - zu corticalen Zentren (NEUMANN, 1972). Von dort erreichen teils stimulatorisch, teils inhibitorisch wirkende Impulse die hypophyseotropen Kernareale des Hypothalamus, wobei Katecholamine, Dopamin, Serotonin, Melatonin, Histamin und γ -Aminobuttersäure eine noch unklare Rolle als sog. Neurotransmitter an den Bahnen des Zentralnervensystems spielen (McCANN et al., 1977). In diesen Kernarealen erfolgt eine noch nicht genau geklärte Ribonucleinsäure (RNA) - unabhängige Synthese und Freisetzung von GnRH (MILLAR et al., 1976), welches über den tractus tuberohypophysealis zur eminentia mediana gelangt und dort in Form von Granula gespeichert wird. Hier wird es als sog. Neurosekret in den hypophysealen Pfortaderkreislauf abgegeben und erreicht so die Adenohypophyse.

1.2.3. Bildung und Freisetzung von LH und FSH in der Adenohypophyse

An den basophilen β - Zellen der Adenohypophyse wird GnRH an einen spezifischen Zellwandrezeptor gebunden und bewirkt die Aktivierung des Systems der Adenylzyklase. Unter Erhöhung der intrazellulären Konzentration an cyclischem Adenosinmonophosphat (Cyclo - AMP) und gleichzeitigem Ca^{++} -Einstrom in die Zelle, führt dies zu einer Cyclo-AMP - abhängigen Proteinsynthese an Zellkern und Ribosomen und Bildung von LH und FSH, sowie zu Phosphorylierungsreaktionen

an sekretorischen Granula des Zellplasmas (LABRIE et al., 1973), wobei den Ca^{++} -Ionen ein hemmender Effekt auf das Cyclo-AMP, im Sinne eines intrazellulären feed-back zukommt. FLEISCHHAUER und WITTKOWSKI (1976) konnten die rasche, innerhalb von Minuten erfolgende Degranulation dieser Zellen (Ausschüttung von LH und FSH) demonstrieren. Über die Rezeptorinteraktion ist bekannt, daß es GnRH-Bindungsstellen an der Zellmembran mit großer spezifischer Affinität aber geringer Kapazität und solche mit geringer spezifischer Affinität aber großer Kapazität gibt, wobei sich mit Ca^{++} -Ionen die Rezeptorbindung vermindern läßt (SPONA, 1976).

Unklar ist hingegen, ob die Synthese der Gn in zwei verschiedenen (STEINBERGER et al., 1973) oder ein und derselben (PHIFER et al., 1973) Zellart abläuft. Allerdings wurde vermutet, daß die Stimulierung der Sekretion von LH bzw. FSH über unterschiedliche Bindungsstellen derselben Zellen vermittelt wird und auf Rezeptorebene durch gonadale Steroide modulierbar ist, nachdem an gonadektomierten Ratten sowohl eine selektive Verminderung der FSH-Stimulation, als auch ein selektiver Verlust an gering-affinen Bindungsstellen beobachtet wurde (SPONA, 1976).

Die Basalsekretion der Gn folgt wie die anderer Hormone einer circadianen Rhythmik, wobei fröhorgens Maximalserumkonzentrationen gefunden werden (ROWE et al., 1975). Diese Tagesprofilkurve wird von ca. 10 bis 15 episodischen Schwankungen pro Tag überlagert, die offenbar auf einen weiteren biologischen Rhythmus hinweisen (BAKER et al., 1976), wobei FSH niedrigere Basalsekretionswerte und geringere Schwankungen aufweist als LH. Dies führt zu beträchtlichen Schwierigkeiten bei der Festlegung von Serumnormalwerten bei den Gn und damit verbunden auch bei Testosteron (T) und Oestrogenen (z.B. Oestradiol = E_2).

1.2.4. Wirkung von LH und FSH auf die Gonaden

Die auf dem weiter oben beschriebenen Weg in die periphere Blutbahn gelangten Gn erreichen die Gonaden. Hierbei wirkt beim Mann FSH auf die Spermatogenese, indem es in den tubulise-miniferi-*contorti* des Hodens die Teilung der Spermatogonien und die Reifung der Spermatozyten fördert. LH wirkt hingegen auf die Produktion von T, indem es in den Leydigschen Zwischenzellen des Hodenstromas die Synthese von Pregnenolon aus Cholesterin fördert (LEONHARDT, 1974).

Bei der Frau stimuliert FSH am Ovar die Follikelreifung und die Oestrogenproduktion, LH hingegen induziert die Ovulation, die Ausbildung und den Fortbestand des corpus luteum und fördert die Progesteronbildung (LEONHARDT, 1974, DECK, 1976).

1.2.5. Endokrine Regulation der Gonadenfunktion

1.2.5.1. Der Regelkreis

Den Vorstellungen über die endokrine Regulation der Gonadenfunktion liegt das Prinzip eines sich selbst steuernden Regelkreises mit den Gliedern Zentralnervensystem, Hypothalamus, Adenohypophyse, Gonaden und sekundäre Geschlechtsmerkmale zugrunde. Dabei können sowohl exteroceptive Reize (visueller, olfaktorischer, taktiler, auditiver, klimatischer und jahreszeitlicher Art) als auch interoceptive Reize (tonischer, zyklischer, und psychischer Art) als Störgrößen fungieren, welche auf verschiedenen Ebenen des Regelkreises über Rückkoppelungsmechanismen (feed-backs) ausreguliert werden (BLECH, 1978).

Dabei herrscht in der Literatur keine eindeutige begriffliche Klarheit über die genaue Bezeichnung der einzelnen feed-back - Mechanismen. Üblicherweise wird eine negative Rückkoppelung der gonadalen Steroide auf einerseits den Hypothalamus, andererseits die Adenohypophyse als "long feed-back" (z.B. SCHINDLER et al., 1974), eine negative Rückkoppelung der hypophysären Gn auf den Hypothalamus als "short feed-back" (z.B. MOTTA et al., 1969) und eine negative Rückkoppelung des hypothalamischen GnRH auf den Hypothalamus selbst als "ultra short feed-back" (z.B. MOTTA et al., 1969) bezeichnet. Andererseits führten z.B. SCHINDLER et al. (1974) den Begriff "ultra short feed-back" auch für die negative Rückkoppelung gonadaler Steroide auf die Ovarien selbst ein. Eine negative Rückkoppelung der hypophysären Gn auf die Adenohypophyse selbst, wurde hingegen in der vom Autor gesichteten Literatur nirgends beschrieben.

1.2.5.2. long loop feed-back

Hierunter ist zu verstehen, daß die gonadalen Steroide und "Inhibin" eine negative Rückkoppelung auf die Produktion und Ausschüttung von einerseits Gn auf der Ebene der Adenohypophyse, andererseits von GnRH auf der Ebene des Hypothalamus hervorrufen (SCHINDLER et al., 1974). Beim "Inhibin" handelt es sich dabei um ein von FRANCHIMONT et al. (1975) aus dem Seminalplasma von Bullen isoliertes Protein, welches eine negative Rückkoppelung ähnlich der der gonadalen Steroide, speziell aber für das FSH, verursacht.

Bei Untersuchungen an männlichen Probanden fanden FRANCHIMONT und BURGER (1975) erniedrigte Serumkonzentrationen von LH und FSH nach Östrogen-Zufuhr und verminderte Gn-Sekretion nach darauf folgender GnRH-Gabe, was den Schluß nahelegt, daß Östrogene sowohl

auf den Hypothalamus als auch auf die Hypophyse zurückkoppeln. Bei Gabe von T verminderte dieses zwar die Serumkonzentrationen von LH und FSH, nicht jedoch die Gn-Ausschüttung nach darauffolgender GnRH-Zufuhr (FRANCHIMONT und ROULIER, 1977), was lediglich für eine feed-back - Hemmung der Adenohypophyse spricht.

1.2.5.3. short loop feed-back

Hierunter versteht man die Hemmung der Produktion und Sekretion des GnRH durch LH und FSH auf der Ebene des Hypothalamus (MOTTA et al., 1969).

Diese Vorstellung legten Tierversuche an normalen und gonadektomierten Ratten nahe, bei denen nach Implantation von LH (CORBIN und COHEN, 1966) und FSH (CORBIN und STORY, 1967) in die eminencia mediana ein starker Abfall der Gn-Sekretion beobachtet wurde.

1.2.5.4. ultra short loop feed-back

Hierunter ist die direkte hemmende Rückkopplung des GnRH auf die eigene Synthese und Freisetzung in den betreffenden Hypothalamusarealen zu verstehen (MOTTA et al., 1969).

Obwohl z.B. SANDOW und BABEEJ (1973) bei der GnRH-Langzeitbehandlung von Ratten und Goldhamstern eine Abnahme der Hypophysenstimulierbarkeit für GnRH beobachteten, bleibt die Frage ob obige Modellvorstellung physiologische Bedeutung besitzt weiter unklar und ist somit auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.3. Chemie und Metabolismus des GnRH und seiner Analoga

Beim GnRH handelt es sich um ein Dekapeptid mit der Aminosäuresequenz pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂, welches mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten aus dem Plasma entfernt wird (REDDING et al., 1973). Vorzugsweise zwischen den Aminosäurepositionen 6 und 7 (GRIFFITHS, 1974) erfolgt die Spaltung des Moleküls durch Peptidasen des Hypothalamus und der Hypophyse. Für die Dauer der Wirkung sind zusätzlich auch die Verteilung in den Plasmakompartimenten und die Ausscheidung durch Nieren und Leber von Bedeutung (REDDING et al., 1973). Nach NAIR et al. (1978) besitzt der C-terminale Teil des GnRH-Moleküls (Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) die Eigenschaften für Bindung und Transport an den spezifischen Membranrezeptoren der Gn-produzierenden Zellen, wohingegen das N-terminale Ende (pGlu-His-Trp) für die funktionelle Aktivität des GnRH verantwortlich ist. Chemische Veränderungen am Molekül führten zu einer Reihe von potenten Agonisten oder Antagonisten des GnRH, die z.B. COY et al. (1975) zusammenstellte. Hierbei zeigte sich, daß die wesentlichsten Wirkungsveränderungen durch Substitution des Gly⁶ mit einer D-Aminosäure, bzw. des Gly¹⁰ mit einem Äthylamid (EA) - Rest zu erzielen sind. Nach KOCH und BARAM (1977), SPONA (1976) und DESLAURIER et al. (1976), spielen dabei hauptsächlich der geringere enzymatische Abbau, die höhere Rezeptoraffinität und die sterische Konfiguration des Analogs eine Rolle.

1.4. Wirkungen von GnRH und dessen Analoga in der Langzeit-Anwendung

1.4.1. Therapie mit GnRH und dessen Analoga

Synthetisches GnRH wurde wie erwähnt bereits erfolgreich zur Therapie des idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH) (KASTIN et al., 1971, HAPP et al., 1975, BESSER und MORTIMER, 1976) und des maldescensus testis (MT) (BARTSCH und FRICK, 1974, HAPP et al., 1978 d) eingesetzt.

Von der Anwendung potenter Langzeitanaloga des GnRH, wie sie HAPP et al. (1977) mit dem D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA zum Teil erfolgreich für die Behandlung des IHH und des MT verwendeten, erhoffte man sich eine wesentliche Vereinfachung der Therapie. Dieses Analog erwies sich in Tierexperimenten (COY et al., 1975, SANDOW et al., 1975, DE LA CRUZ et al., 1975) als eines der stärksten agonistischen GnRH-Analoga. HAPP et al. (1978 c) konnten dies auch für normale Männer und präpubertäre Jungen in verschiedenen Dosisbereichen und Applikationsformen zeigen. Aus Akutversuchen (HAPP et al., 1978 b) mit gesunden Männern war bekannt, daß eine einmalige Gabe von 5 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei s.c. Applikation ausreichte, um eine Stimulation der Gn-Freisetzung für länger als 8 Stunden hervorzurufen. Die Dosis von 50 µg, p.n. appliziert, war bezüglich der Dauer des Effektes vergleichbar, wenngleich die Anstiege der Gn-Serumkonzentrationen, besonders beim FSH, geringer ausfielen.

Wegen des hohen Substanzverbrauchs (unsichere p.n.-Resorption), der nur kurzzeitigen Wirkung und der Notwendigkeit der sehr häufigen Anwendung des synthetischen GnRH, schlugen HAPP et al. (1978 a) deshalb zur p.n. - Langzeitbehandlung des des IHH und

MT die tägliche Anwendung von 50 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA vor.
Zur s.c. - Anwendung empfohlen HAPP et al. (1978 f) die Dosis
von 5 ug täglich.

1.4.2. Stimulation der Gonadotropinfreisetzung und priming-effect

Nach FRANCHIMONT et al. (1974) führt die i.v.-Injektion von 25 ug GnRH beim Menschen zur vermehrten Gn-Ausschüttung, unter Erreichen eines maximalen Serumspiegels nach einer halben Stunde und Rückgang auf Normalwerte nach ca. 3 Stunden. Einen vereinzelt auftretenden Gipfel der Serumkonzentration nach einigen Stunden, interpretierten LABRIE et al. (1973) als die, mit Verzögerung auftretende Neusynthese von LH und FSH.

Bei wiederholter i.v.-Injektion von 25 ug GnRH sahen RÖMMLER et al. (1975) bei Männern, daß sich eine maximale Steigerung der Gn-Ausschüttung mit einem Applikationsintervall zwischen 1 und 4 Stunden erzielen läßt (priming-effect), während kürzere oder längere Intervalle keine Verbesserung der Sekretion erzeugten. In diesem Zusammenhang diskutierten GARCIA et al. (1975) bei Intervall - Stimulierungsversuchen mit hohen Dosen synthetischen GnRH's (50 ug i.v.) beim Menschen, eine Verminderung der Hypophysensensibilität aufgrund hoher GnRH-Plasmaspiegel und eine Verarmung der Hypophyse an schnell sezernierbaren, gespeicherten Gn .

1.4.3. Suppressionsphänomene

Die Anwendung von synthetischem GnRH und dessen Analoga rief in Tierversuchen und beim Menschen verschiedentlich suppressive

Effekte auf die Synthese und Freisetzung der Gn hervor:

SANDOW und BABEEJ (1973) führten eine Langzeitbehandlung unreifer Ratten und männlicher Goldhamster mit 100 bis 1000 ng GnRH pro Tag über 3 Wochen durch. Dabei zeigte sich eine Zunahme des Gn-Gehaltes in der Adenohypophyse und eine Abnahme des GnRH-Gehaltes im Hypothalamus. Die Ausschüttung von LH und FSH nach i.v. - Injektion von 100 ng synthetischem GnRH (= Response) war am Ende der Behandlung stark vermindert.

DAVIES et al. (1977) behandelten endokrinologisch gesunde, sekundär impotente Männer über 4 Wochen und alle 8 Stunden mit 500 ug synthetischem GnRH. Bei Behandlungsende stellten sie ebenfalls eine starke Abnahme der LH-Response und der FSH-Response um über 50 % nach Gabe von 500 ug GnRH fest. Die zirkulierenden gonadalen Steroide erfuhren keine Änderung ihrer Serumkonzentrationen.

WIEGELMANN et al. (1977 b) applizierten täglich bei 3 Gruppen gesunder Männer 1,25 ug, 2,5 ug und 5 ug des agonistischen GnRH-Analogs D-Ser(TBU)⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA s.c. und beobachteten über 2 Wochen eine kontinuierlich erhöhte Gn-Freisetzung, jedoch auch eine Abnahme der LH-Response und der FSH-Response in der zweiten Behandlungswoche in jener Gruppe, die mit 2,5 ug täglich behandelt wurde.

WIEGELMANN et al. (1977 a) berichteten ferner, daß bei Applikation von jeweils einer Einzeldosis von 2,5 ug, 5 ug, 10 ug und 20 ug des gleichen Analogs, bei steigender Dosis - insbesondere aber ab 20 ug tgl. s.c. - kein weiterer Anstieg der Gn-Freisetzung mehr festzustellen war.

2. Fragestellung

Da unter Langzeitapplikation hoher Dosen synthetischen GnRH's und seiner hochwirksamen Analoga eine Minderung der Stimulierbarkeit der Gn - Sekretion beobachtet wurde, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, dieses Verhalten für das potente Langzeit-Analog D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in einem Dosisbereich wie er aufgrund von Akutversuchen zur Dosis-Wirkungsbeziehung für die Therapie des IHH und MT vorgeschlagen wurde, zu überprüfen. Die Untersuchungen wurden an eugonadotropen, erwachsenen Männern und hypergonadotropen, postmenopausalen Frauen durchgeführt, da bei hypogonadotropen Patienten unterschiedliche Störungen zugrunde liegen können, sodaß mit diesen Patienten keine homogene Probandengruppe zusammenzustellen gewesen wäre. Auch war zu erwarten, daß bei eu- und hypergonadotropen Patienten inhibitorische Einflüsse einer Releasinghormon-Therapie auf die Gn-Sekretion - insbesondere auf die basalen Serumspiegel der Gn - deutlicher sichtbar würden als bei hypogonadotropen Patienten.

3. Methodik

3.1. Versuchspersonen, Behandlungsgruppen

Die 10 zur Verfügung stehenden, freiwilligen Versuchspersonen wurden in 3 Gruppen eingeteilt.

Behandlungsgruppe A (n = 6) :

Es handelte sich um 5 ambulante Patienten aus der Andrologischen Sprechstunde der Hautklinik und um den Autor der Arbeit im Selbstversuch. Alle 6 Männer - im Alter zwischen 25 und 37 Jahren - waren eugonadotrop und wiesen mit Ausnahme des Autors hypospermatozoische Befunde im Spermogramm auf.

Der Begriff eugonadotrop bezog sich hierbei auf ein Normkollektiv von 25 gesunden Männern im Alter von 25 bis 35 Jahren, deren Befunde im GnRH-Test (siehe S.20) bereits anderweitig publiziert wurden (HAPP et al., 1978 d), der Begriff hypospermatozoisch hingegen auf die Normgrenzen für die Parameter des Spermogramms, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt wurden (LUDVIK, 1975).

Behandlungsgruppe B (n = 2) :

Zwei weitere eugonadotrope Männer im Alter von 33 und 45 Jahren waren stationäre Patienten der II. Medizinischen Klinik. Einer (F.L.) war hypospermatozoisch und wies eine bereits abgelaufene Orchitis auf. Vom anderen lag kein Spermogramm vor (S.W.).

Behandlungsgruppe C (n = 2) :

Bei diesen 2 postmenopausalen Frauen (66 und 69 Jahre alt) handelte es sich um stationäre Patientinnen der II. Medizinischen Klinik, jedoch standen deren eigentliche Erkrankungen und die Medikation nicht im Zusammenhang mit dem gonadalen Regelkreis.

3.2. Versuchsanordnung

Die vorerwähnten Patienten wurden zunächst über die Art der Untersuchungen und eventuelle gesundheitliche Risiken aufgeklärt und sodann deren Zustimmung zur Behandlung eingeholt. Über 4 Wochen bekamen sie nun das hochwirksame GnRH-Analog D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA nach folgendem Schema zugeführt :

Gruppe A : täglich 2 mal 5 ug subcutan (s.c.)

Gruppe B : täglich 2 mal 50 ug pernasal (p.n.)

Gruppe C : täglich 2 mal 5 ug subcutan (s.c.)

Mit Hilfe des GnRH-Tests (siehe S.20) wurde vor, während und am Ende der Behandlung die Wirkung der Langzeitapplikation des GnRH-Analogs auf die Serumspiegel der Gn (LH,FSH) und des T bzw. E₂ kontrolliert :

Am Tag vor Behandlungsbeginn(= Tag 0), bei Gruppe C auch an den Tagen -6,-4,-3 und -1, wurden hierfür die mittleren Basalspiegel (MBL = mean basal level) und nach Stimulation mit einer intravenösen (i.v.) Bolusinjektion von 25 ug synthetischem GnRH die Maximalspiegel (Mx) der Serum-Gn bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Ermittlung der Basalspiegel des T bzw. des E₂ im Serum.

Während und am Ende der Behandlung wurde der GnRH-Test zur Kontrolle der Gn-Sekretion bei der Gruppe A am 7.,14. und 28.Tag der Behandlung wiederholt, bei Gruppe B am 2.,4.,8.,30. Tag (Patient F.L.) und 15.,30. Tag (Patient S.W.), sowie bei Gruppe C am 2.,4.,8.,15.,25.,120. Tag (Patientin B.A.) und 2.,4.,8.,15.,21.,30. Tag (Patientin K.H.). Unter Behandlung wurden auch die Basalspiegel des T bzw. E₂ wiederholt bestimmt. Für T erfolgte dies in Gruppe A am 14. und 28. Tag, in Gruppe B am 8. und 30. Tag bei F.L. und am 15. und 30. Tag bei S.W. . In Gruppe C konnte das Serum - E₂

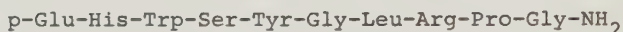
bei K.H. am 15. und 30. Tag und bei B.A. lediglich am 120. Tag, also 92 Tage nach Absetzen der Behandlung, bestimmt werden.

Zur Bestimmung eventuell vorhandener Antikörper gegen GnRH oder GnRH-Analog wurden bei allen Patienten am Tag vor Behandlungsbeginn und am letzten Behandlungstag Serumproben vor Beginn des GnRH-Testes abgenommen.

3.3. Verwendete Pharmaka

3.3.1. Synthetisches GnRH

Zur Durchführung der Stimulation im GnRH-Test (siehe S.20) fand synthetisches GnRH Verwendung. Die Primärstruktur lautet:



Das Präparat wurde von der Firma Hoechst AG , Frankfurt/M. , in Ampullen geliefert, die 25 ug Substanz in 1 ml Lösungsmittel enthielten.

3.3.2. D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Die Langzeitbehandlung der Versuchsteilnehmer wurde mit dem hochwirksamen GnRH-Analog D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (Abbild. 1) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein synthetisches Analog des originären Dekapeptids (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), an dessen Aminosäureposition 6 ein D-Leucin eingefügt und 10 ein Glycin eliminiert, sowie eine funktionelle Amidgruppe durch einen Äthylamid-Rest (-EA) ersetzt wurde.

Die Firma Serono GmbH , Freiburg/i.Br. , stellte das Präparat zur s.c.-Anwendung in Form von 5 ug Trockensubstanz in Ampullen und 1 ml Lösungsmittel (physiologische NaCl-Lösung) in Ampullen zur Verfügung.

Zur p.n.-Anwendung wurden 25 ug Substanz in 0,1 ml wässriger Lösung geliefert, welche in sog. Nasiolen enthalten war. Dies sind kleine Plastikfläschchen, deren Inhalt nach dem Öffnen in die Nasenlöcher ausgedrückt werden kann.

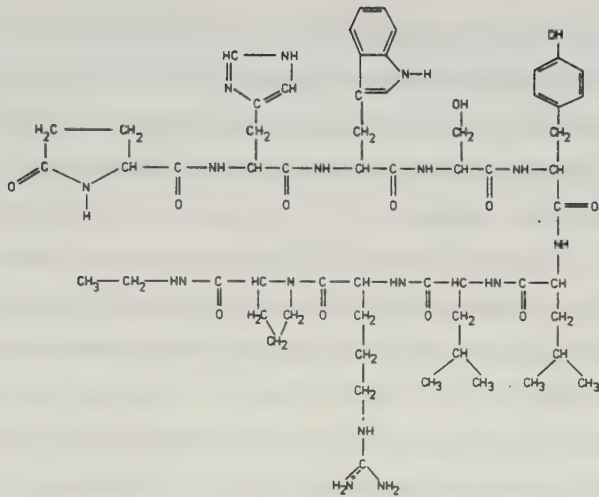


Abbildung 1 :

Strukturformel des D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

3.4. Applikation des GnRH-Analogs

Bei den s.c. behandelten Versuchspersonen wurde den Patienten der Gruppe A die Applikationstechnik des GnRH-Analogs beige - gebracht, um ihnen die Durchführung der täglichen, zweimaligen Injektion zuhause zu ermöglichen, während die Gruppe C in der Klinik behandelt wurde.

Zur s.c. - Injektion wurde dabei der Inhalt der Trockenampulle (5 ug Analogsubstanz mit 1 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und in eine sterile 2 ml fassende Einwegspritze aufgesaugt. Wahlweise die Bauchhaut oder die Haut an der Außenseite des Oberschenkels wurde mit 70-prozentigem Alkohol desinfiziert, dann die mit einer sterilen Kanüle Nr. 16 versehene Spritze s.c. eingeführt und nach Aspirationsversuch deren Inhalt langsam in - jiziert.

Zur p.n. - Applikation fanden bei den Patienten der Gruppe B die Nasiolen mit 25 ug Analogsubstanz in 0,1 ml wässriger Lösung Verwendung: Nach Zurückneigen des Kopfes wurde der Inhalt von 2 Nasiolen anteilig in beide Nasenlöcher geträufelt und danach durch leichtes Massieren der Nasenflügel gleichmäßig auf die Nasenschleimhäute verteilt.

Bei allen Patienten wurde darauf geachtet, daß die Zufuhr des Präparates während des Behandlungszeitraumes immer zur gleichen Tageszeit erfolgte: morgens zwischen 7 Uhr und 8 Uhr ,abends zwischen 18 und 19 Uhr. ATagen, an denen zur Behandlungskontrolle der GnRH-Test durchgeführt wurde, entfiel bei allen Patienten die morgentliche Zufuhr des GnRH-Analogs.

3.5. Der GnRH-Stimulationstest

Die Wirkung der Langzeitapplikation des hochwirksamen GnRH - Analogs auf die Gn-Sekretion wurde anhand des Gonadotropin - Releasinghormon - Stimulationstestes (GnRH-Test) kontrolliert, wie er von FRANCHIMONT (1974) beschrieben wurde und in der Routinediagnostik der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der II. Medizinischen Klinik eingesetzt wird.

Hierbei wurde am liegenden Patienten und immer zur gleichen Tageszeit, nämlich zwischen 8 Uhr und 10 Uhr morgens wie folgt vorgegangen :

Nach Punktion einer Kubitalvene mittels eines Venenpunktions - bestecks (butterfly - 21) wurde zum Offenhalten dieses venösen Zugangs eine langsam laufende Tropfinfusion von physiologischer Kochsalzlösung angelegt. Bei den folgenden Blutentnahmen wurde mit Infusionslösung vermisches Blut verworfen. Sechzig Minuten vor (- 60') und unmittelbar vor (0') Stimulation mit GnRH wurden jeweils 10 ml peripheres Venenblut entnommen und in 2 Zentrifugengläser aufgeteilt. Unmittelbar anschließend erfolgte eine i.v.-Bolusinjektion von 25 µg synthetischem GnRH in 1 ml isotoner NaCl-Lösung. Zu den Zeitpunkten dreißig (+ 30') und sechzig (+ 60') Minuten nach dieser Stimulation wurde dann erneut jeweils 10 ml peripheres Venenblut entnommen.

3.6. Gewinnung und Aufbereitung der Serumproben

An bestimmten Kontrolltagen (siehe Abschnitt 3.2.) wurde auch die Wirkung der Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA auf die Sekretion von T und E₂, sowie eine eventuelle Antikörperbildung gegen GnRH bzw. gegen GnRH-Analog überprüft. Zu diesem Zweck wurden sechzig Minuten vor (- 60') und unmittelbar vor (0') Stimulation im GnRH-Test zusätzlich jeweils 10 ml peripheres Venenblut abgenommen.

Alle Blutproben, einschließlich derer aus den GnRH-Tests selbst, wurden dann 10 Minuten lang bei 2500 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und der entstehende Serumüberstand in Plastikröhrchen abgefüllt.

Für die Bestimmung von T bzw. E₂ und Antikörpern wurde sodann jeweils ein "Pool-Serum" aus gleichen Teilen der Seren von den Zeitpunkten - 60' und 0' gebildet.

Anschließend wurden sämtliche Serumproben bis zur radioimmunologischen Bestimmung bei - 20°C eingefroren, jedoch nie länger als 3 Monate.

3.7. Radioimmunologische Hormonbestimmungen

3.7.1. Der Radioimmunoassay (RIA)

Zur Bestimmung von LH, FSH, T und E_2 im Serum wurden Radio - immunoassays in Form der Doppelantikörpermethode und grund - sätzlich als Dreifachbestimmungen eingesetzt.

Das Prinzip der RIAs beruht auf der Konkurrenz von nicht markier- tem Antigen (AG) mit radioaktiv markiertem AG um die Bindungs - stelle an einem spezifisch gegen das AG gerichteten Antikörper (AK). Inkubiert man das markierte AG mit dem AK, so bildet sich ein radioaktiver AG-AK-Komplex. Fügt man diesem Reaktionsansatz nicht markiertes AG in steigenden Mengen zu, so konkurriert dieses mit dem markierten AG um die Bindung am AK und die Aktivität des gebildeten AG-AK-Komplexes nimmt ab, vorausgesetzt, die Menge des markierten AG wird konstant gehalten. Um für Meßzwecke die aus der Komplexbindung verdrängte, jetzt frei Aktivität von der Aktivität des AG-AK-Komplexes zu trennen, gibt man dem Ansatz einen gegen den spezifischen AK gerichteten zweiten AK zu, der an Zellulose gebunden ist (Immunosorbent). Dieser verbindet sich mit dem AG-AK-Komplex und zentrifugiert man nun, so befindet sich die gebun- dene Aktivität im Präzipitat, die frei hingegen im Überstand. Nach Entfernung der freien Aktivität im Überstand mißt man die gebundene im Präzipitat.

In jedem Versuchsansatz wird die Verdünnungsreihe eines Standards mit definiert fallenden Konzentrationen und bekannter Aktivität mitgeführt. Aus einer zu erstellenden Standarddeichkurve läßt sich nun durch Aufsuchen einer, der Aktivität des Probenpräzipitates entsprechenden Aktivität der Standardverdünnungsreihe die Konzen-

tration des Hormons in der unbekannten Serumprobe ermitteln, weil die gemessene Aktivität dabei in direkter Beziehung zu einer definierten Menge Hormon im Standard steht.

3.7.2. Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Zur Bestimmung von LH und FSH im Serum kam das von REUTER et al. (1973) angegebene Verfahren zur Anwendung. Die hierzu notwendigen Substanzen wurden vom Institut National des Radioéléments (Belgien) in Zusammenarbeit mit dem Laboratoire Radioimmunologique de l'Institut de Médecine de l'Université de Liège (Belgien) hergestellt und konnten über den Isotopendienst West, Dreieich, als vollständige Reagenziensätze (Kits) mit Arbeitsanleitung bezogen werden. Die Bestimmung gliederte sich in 3 Hauptarbeits-schritte :

- 1) Inkubation der Probe für 18 bis 20 Stunden mit dem 1. AK (Antiserum vom Kaninchen) und Jod¹²⁵-markiertem LH bzw. FSH bei Raumtemperatur.
- 2) Inkubation über 5 Stunden mit sog. Immunosorbent, dem an aktive Zellulose gebundenen 2. AK (Anti-Kaninchen-Gammaglobulin-Serum) bei Raumtemperatur und unter Rotieren.
- 3) Zentrifugieren und Messen der Radioaktivität im Präzipitat mit einem Gammaprobenwechsler (Typ : Gammaset 500, ICN-Tracer-Lab., Mechelen/Belgien)

Als Standard wurde hierbei das Zweite Internationale Referenzpräparat (IRP₂) aus humanem Menopausen-Gonadotropin verwendet.

3.7.3. Testosteron (T)

Zur Bestimmung des Serum-T wurden die Reagenziensätze der Firma Serono GmbH ,Freiburg/i.Br., verwendet.Die Arbeitsanleitung des in einem zugehörigen "technical data sheet" (SERONO GmbH , 1977) beschriebenen RIA nach dem Prinzip der Doppelantikörpermethode gliederte sich dabei in folgende Hauptarbeitsschritte :

- 1) Diäthyläther-Extraktion von T aus den Serumproben und Inkubation mit dem 1.AK (Antiserum vom Kaninchen).Mischen
- 2) Markieren des Ansatzes mit Testosteron-3-TME-125-Jod und Inkubation mit dem 2.AK (Anti-Kaninchen-Gammaglobuli-Serum).
- 3) Zentrifugieren und Messen der Aktivität des Immunopräzipitats im Gammaprobenwechsler.

3.7.4. Oestradiol (E_2)

Die E_2 -Bestimmung im Serum nahm dankenswerterweise das Steroidlabor der Abteilung für Endokrinologie des Zentrums der Inneren Medizin am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt/M., nach einer dort von NEUBAUER (1977) beschriebenen Methode vor.

Dabei wurden die Serumproben chromatographisch aufgetrennt und das eluierte E_2 einem RIA unterworfen,wie er in ähnlicher Weise oben beschrieben ist.

3.8. Bestimmung von Antikörpern gegen GnRH und GnRH-Analog

3.8.1. GnRH-Antikörper

Nach der Methode von JEFFCOATE et al. (1974) wurden die GnRH-AK durch die Abteilung für Pharmakologie der Firma Hoechst AG in Frankfurt/M. bestimmt. Mit Jod¹²⁵-markiertem GnRH erfolgten Doppelbestimmungen durch Serumverdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000. Als Kontrolle des Tracers wurde ein bekanntes Antiserum mitgeführt. Kaltes Äthanol wurde zum Trennungsschritt verwendet. Mit der gleichen Methode wurde auch das Vorhandensein von mit dem GnRH-Dekapeptid kreuzreagierenden AK gegen D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA geprüft.

3.8.2. GnRH-Analog-Antikörper

Die Untersuchungen der Patientenseren auf AK gegen das D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA erfolgte durch die Forschungslaboratorien der Firma Serono GmbH, Rom. Jod¹²⁵-markiertes GnRH-Analog wurde dabei mit unverdünntem und 1 : 2 verdünntem Serum inkubiert. Die Trennung erfolgte mit 20-prozentigem Polcäthylenglykol. Eine unspezifische Bindung sollte bei beiden Methoden durch gleichzeitige Bestimmung von vor der Therapie gewonnenen Seren und am Ende der Therapie gewonnenen Seren erfaßt werden.

4. Statistische Auswertung

4.1. Allgemeines

Die Ergebnisse der Gruppe A unterlagen einer statistischen Auswertung. Dabei wurden, dem in der Literatur üblichen Vorgehen folgend, die Änderungen der Serumkonzentrationen von LH, FSH und T unter Therapie zunächst in einem zweiseitigen t-Test nach STUDENT (1939) auf Signifikanz geprüft (Tab. 8-10).

Da es schwierig ist die Normalverteilung der Zufallsvariablen für kleine Stichproben nachzuweisen und der Student-T-Test für kleine Fallzahlen an Schärfe verliert wenn keine Normalverteilung vorliegt, wurden die Ergebnisse mit der parameterfreien Methode des Vorzeichenrangtests für Paarvergleiche kleiner Stichproben ($n < 25$) nach WILCOXON (1947) überprüft (Tab. 11).

Die Berechnung des Arithmetischen Mittels ($\bar{x}$), der Standardabweichung (SE), der Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) und der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte (t-Wert) erfolgte mit dem Computer 2200-T der Firma Wang, Frankfurt/M., nach dem Programm "statistics and engineering". Die Vertrauensgrenzen für den p-Wert im Student-t-Test und den T-Wert im Wilcoxon-Test wurden den Wissenschaftlichen Tabellen (DOCUMENTA GEIGY, 1968) entnommen.

Nach den Ergebnistabellen (Tab. 1-7 und 12-17) entstand MBL (= mean basal level) aus der arithmetischen Mittelung der Werte für $-60'$ und $0'$, während M_x (= maximum) als der höhere Wert von $+30'$ oder $+60'$ ausgewählt wurde. Δ (= response) entstand aus der Subtraktion des Wertes von MBL von dem für M_x .

4.2. Rechenoperationen im Student-t-Test

- (1) Berechnung von $\bar{x}$ (mean) aus den Einzelwerten :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

x = Einzelwert

n = Anzahl der Einzelwerte

$i = 1 \dots\dots n$

- (2) Berechnung von SE (standard error) :

$$SE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- (3) Berechnung von SEM (standard error of the mean) :

$$SEM = \frac{SE}{\sqrt{n}}$$

- (4) Berechnung der Signifikanz (t-Wert) der Differenz zweier Mittelwerte :

$$t = \pm \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{SEM_1^2 + SEM_2^2}}$$

- (5) Die Signifikanzbedingung $2p \leq 0,05$ wird bei einer Stichprobenanzahl von $n = 6$ und 5 Freiheitsgraden für jedes $t > 2,5706$ erfüllt (Tab.10).

4.3. Rechenoperationen im Wilcoxon-Test

- (1) Berechnung der Differenz (d_i) zweier abhängiger Paarwerte :

$$d_i = x_{1i} - x_{2i}$$

x = Einzelwert
 $i = 1 \dots n$

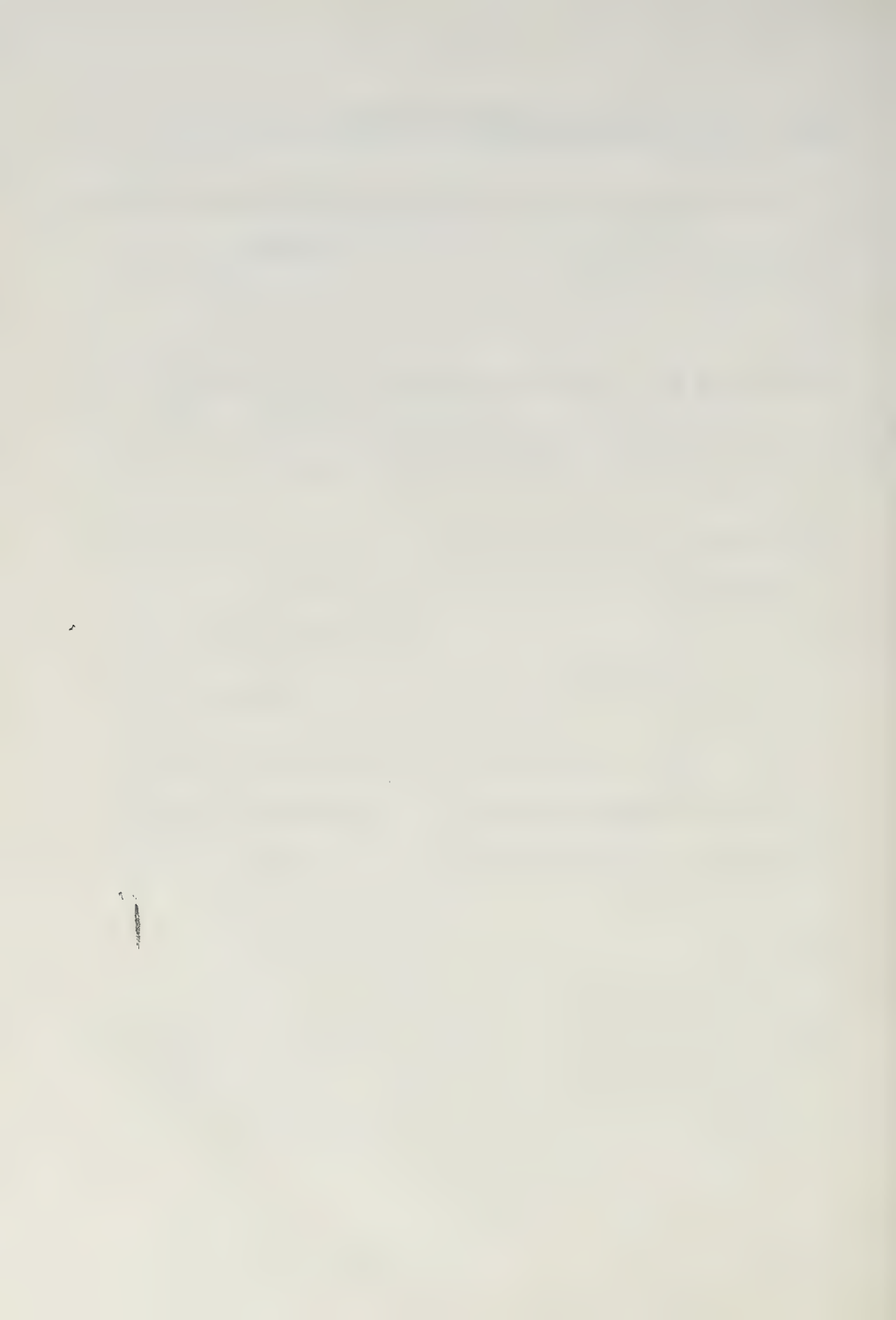
- (2) Ordnung der Differenzen nach Rang (beginnend mit den kleinsten Werten) und Vorzeichen (+ oder -), sowie Aussondern aller Werte mit $d_i = 0$.

- (3) Berechnung der Signifikanzprüfgröße (T-Wert) als Summe der Rangwerte mit den selteneren Vorzeichen :

$$T = \sum_r y_r$$

y = Einzelrangwert
 r = Rangwerte mit den selteneren Vorzeichen

- (4) Die Signifikanzbedingung $2\alpha \leq 0,05$ wird bei einer Anzahl der Paarvergleiche von $n = 6$ für jedes $T = 0$ erfüllt (Tab. 11) .



5. Ergebnisse

5.1. Einzelergebnisse in den Behandlungsgruppen

5.1.1. Gruppe A

Für LH ergab sich bei 5 Patienten unter Behandlung keine wesentliche Änderung der mittleren Serumbasalspiegel (MBL), jedoch konnte bei 1 Patienten (S.R.) ein deutlicher Abfall nach 1 und 2 Wochen gesehen werden. Für die Maximalkonzentrationen (Mx) zeigte sich bei 4 Patienten ein deutlicher bis starker Rückgang nach 1 und 2 Wochen, dem nach der 4. Woche ein leichter Wiederanstieg folgte. 1 Patient (S.P.) zeigte kaum veränderte Werte für Mx, bei einem anderen (P.W.) nahm Mx erst in der 2. Behandlungswoche deutlich ab. Parallel zu den Befunden für Mx war bei 4 Patienten eine starke Abnahme der Response (Δ) im GnRH-Test nach 1 und 2 Wochen von einem leichten Wiederanstieg nach der 4. Woche gefolgt, während dieser bei 2 Patienten (M.M. und S.R.) ausblieb.

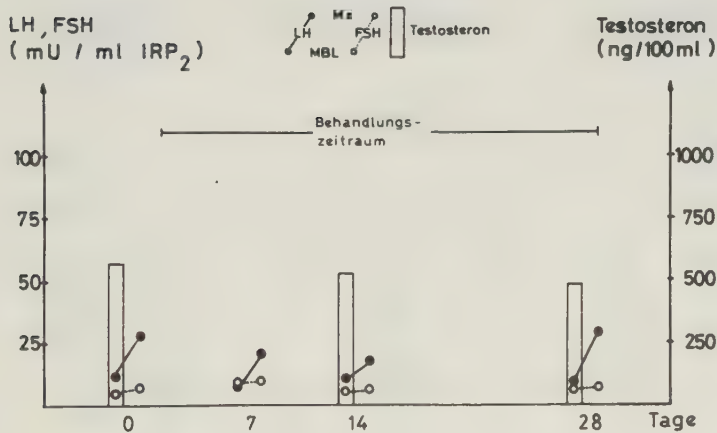
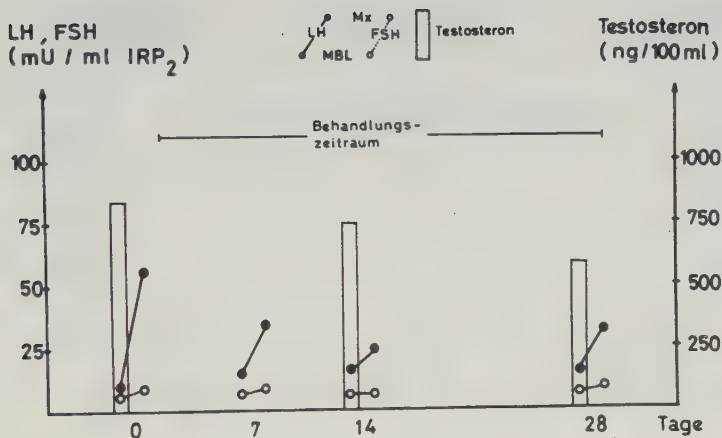
Für FSH ergab sich bei 4 Patienten ein nur geringer Abfall nach 1 und 2 Wochen für die MBL, der von einem nur schwach ausgeprägten Anstieg nach 4 Wochen gefolgt war. Bei 2 Patienten (B.E. und B.C.) waren die MBL über den gesamten Behandlungszeitraum leicht erhöht. Mx und Δ im GnRH-Test wiesen bei allen Patienten einen leichten Rückgang nach der 1., einen starken Rückgang nach der 2. und einen geringgradigen Wiederanstieg nach der 4. Woche auf. Lediglich bei einem Patienten (S.P.) erfolgte der leichte Wiederanstieg bereits nach der 2. Woche. Bei einem weiteren Patienten (B.C.) war der MBL nach der 1. Woche deutlich erhöht.

Für T ergab sich bei 3 Patienten ein deutlicher Rückgang der MBL nach 2 und ein geringer Wiederanstieg nach 4 Wochen Behandlung. Bei den 3 anderen (B.E., B.C. und P.W.) fielen die MBL sowohl nach der 2. als auch nach der 4. Behandlungswoche deutlich ab, wobei

bei einem (P.W.) MBL schon nach der 2. Woche auf ein Viertel der Werte vor Behandlung zurückging.

Siehe auch Tabellen 1-7 und Abbildungen 2-7.

Antikörper gegen GnRH bzw. GnRH-Analog konnten in keinem Falle, weder vor noch nach Behandlung nachgewiesen werden.



Abbildungen 2 (oben) und 3 (unten) :

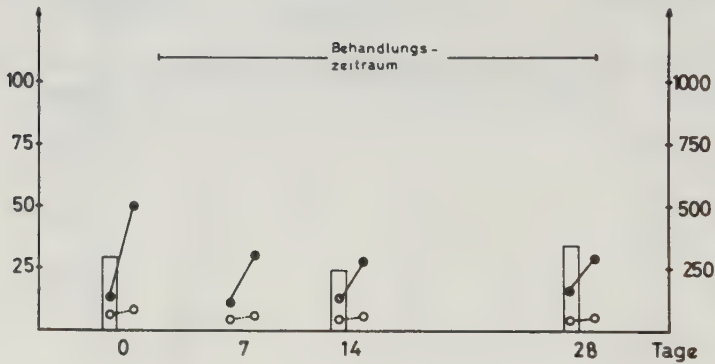
Serum-Gn im GnRH-Test und Serum-T vor und unter Langzeitappli-
 kation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 ug s.c.)
 bei Patient B.E., 31 Jahre (oben)
 und Patient B.C., 32 Jahre (unten)

LH, FSH
(mU / ml IRP₂)

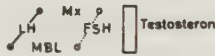


Testosteron

Testosteron
(ng/100 ml)

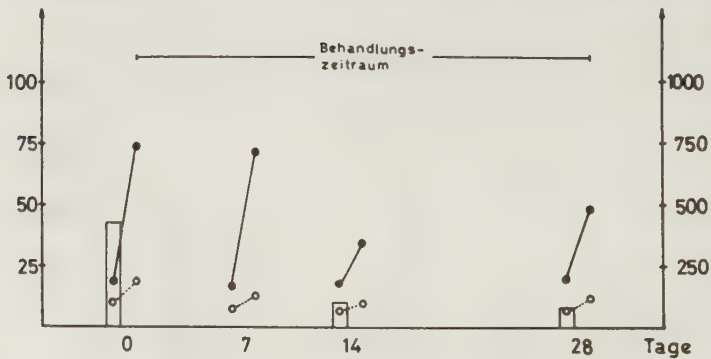


LH, FSH
(mU / ml IRP₂)



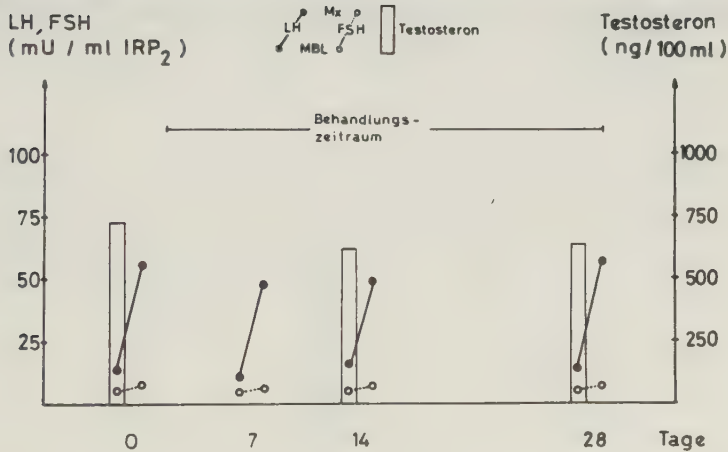
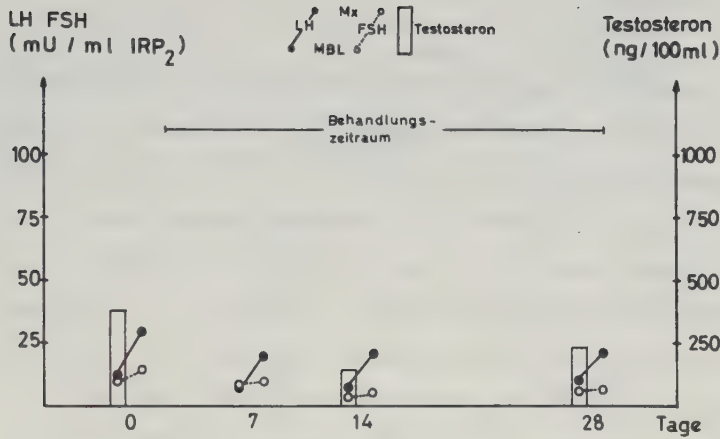
Testosteron

Testosteron
(ng/100 ml)



Abbildungen 4 (oben) und 5 (unten) :

Serum-Gn im GnRH-Test und Serum-T vor und unter Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 ug s.c.) bei Patient M.M., 37 Jahre (oben) und Patient P.W., 27 Jahre (unten)



Abbildungen 6 (oben) und 7 (unten) :

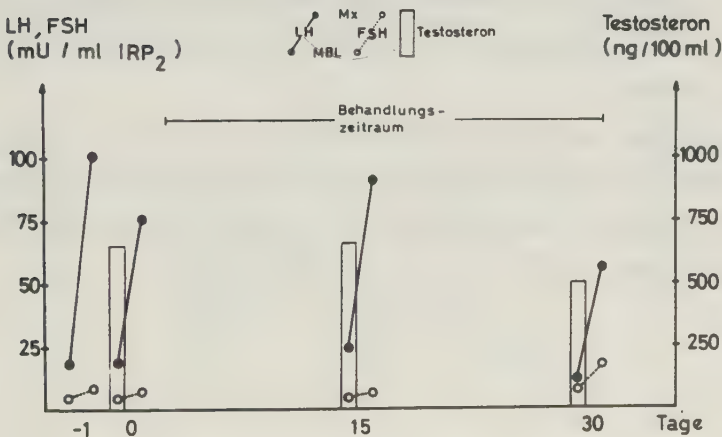
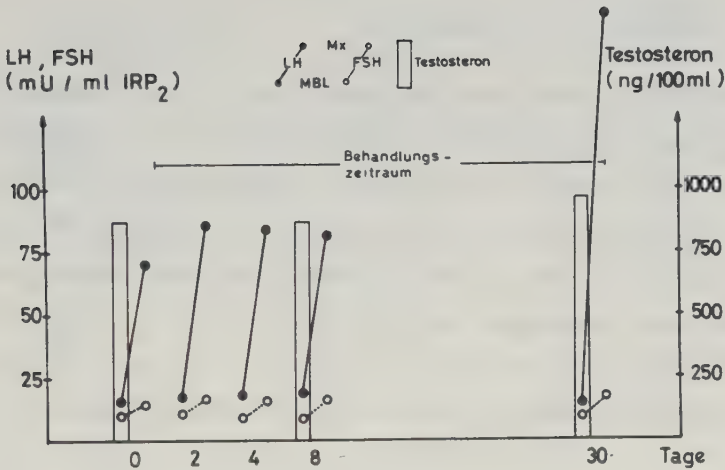
Serum-Gn im GnRH-Test und Serum-T vor und unter Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 ug s.c) bei Patient S.R., 28 Jahre (oben) und Autor S.P., 25 Jahre (unten)

5.1.2. Gruppe B

Hier zeigten sich bei den 2 Patienten weder für die MBL, noch für Mx und Δ im GnRH-Test eindeutige Änderungen im Behandlungszeitraum bei beiden Gn und beim T. Bei 1 Patienten (S.W.) konnte allerdings nach 30 Tagen eine fragliche Abnahme des LH- und T-Basalspiegels festgestellt werden, während die FSH-Response deutlich anstieg. Hingegen schien bei 1 Patienten (F.L.) nach dem 30. Behandlungstag die LH-Response außergewöhnlich stark, der T-Basalspiegel jedoch nur äußerst gering erhöht zu sein.

Siehe auch Tabellen 12-14 und Abbildungen 8 und 9.

Antikörper gegen GnRH bzw. GnRH-Analog konnten in keinem Falle, weder vor noch nach Therapie festgestellt werden. Bei S.W. konnte keine Bestimmung von AK gegen GnRH-Analog durchgeführt werden.



Abbildungen 8 (oben) und 9 (unten) :

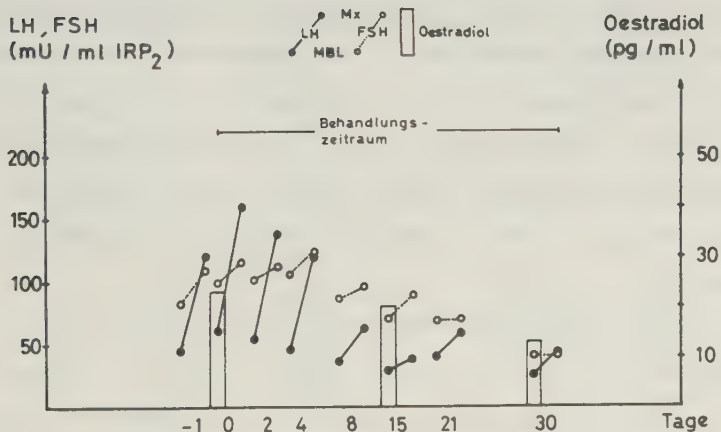
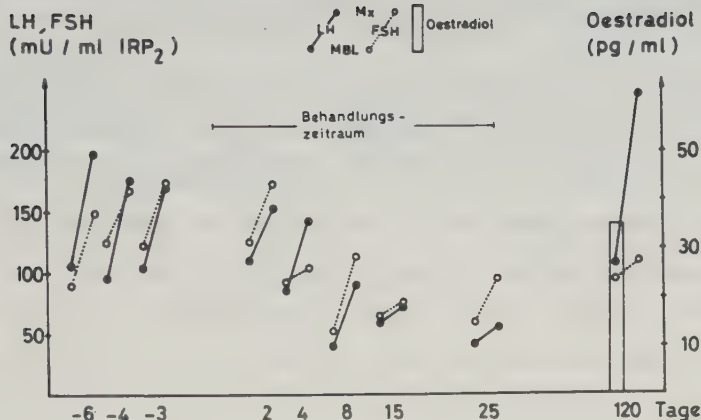
Serum-Gn im GnRH-Test und Serum-T vor und unter Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 50 ug p.n.) bei Patient F.L., 33 Jahre und Patient S.W., 45 Jahre

5.1.3. Gruppe C

Bei beiden Patientinnen ließ sich nach 2 und 4 Wochen Behandlung eine deutliche Abnahme der MBL beider Gn um über 50 % gegenüber den Werten vor Behandlung feststellen. Nach der gleichen Zeit ergab sich zudem bei beiden Patientinnen ein ausgeprägter Rückgang der Mx, sowohl beim LH als auch beim FSH. Auch die Response beider Gn im GnRH-Test nahm nach 2 und 4 Wochen deutlich um über die Hälfte der Ausgangswerte ab, wobei sich bei 1 Patientin (K.H.) ein deutlicher Rückgang für das LH schon nach 1 Woche, für das FSH aber erst nach 3 Wochen darstellte. Bei K.H. zeigte sich auch eine, dem Befund für FSH parallel laufende deutliche Verminderung des E_2 - Basalspiegels nach 2 und 4 Wochen. Bei 1 Patientin (B.A.) konnte 3 Monate nach Absetzen der Behandlung eine komplette Reversibilität der geschilderten suppressiven Befunde im GnRH-Test beobachtet werden.

Siehe auch Tabellen 15-17 und Abbildungen 10 und 11.

Antikörper gegen GnRH konnten bei beiden Patientinnen weder vor noch nach Therapie festgestellt werden, während eine AK-Bestimmung gegen GnRH-Analog nicht durchgeführt wurde.



Abbildungen 10 (oben) und 11 (unten) :

Serum-Gn im GnRH-Test und Serum-E₂ vor und unter Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 ug s.c.) bei Patientin B.A., 66 Jahre (oben) und Patientin K.H., 69 Jahre (unten)

5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 6 eugonadotropen Männern konnte unter Behandlung mit täglich 2 x 5 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA s.c., über 4 Wochen keine wesentliche Veränderung der mittleren Serumbasalspiegel (MBL) des LH gesehen werden. Jedoch ergab sich anhand der Response (Δ) eine signifikante Abnahme der Stimulierbarkeit der Ausschüttung von LH im GnRH-Test nach 14 und 28 Tagen (Student-t-Test), bzw. nur nach 14 Tagen (Wilcoxon-Test). Siehe auch Tabellen 7,8,10 und 11 und Abbildung 12. Desweiteren ergab sich über 4 Wochen auch keine wesentliche Veränderung der MBL des FSH, jedoch eine signifikante Abnahme der FSH-Response im GnRH-Test sowohl nach 14 als auch nach 28 Tagen (Student-t-Test und Wilcoxon-Test). Siehe auch Tabellen 7,8,10 und 11 und Abbildung 12. Alle diese Veränderungen zeigten sich nach 2-wöchiger Behandlung am ausgeprägtesten und schienen sich nach Behandlungsende wieder zurückzubilden. Eine deutliche und signifikante Abnahme der MBL von T ließ sich während der gesamten Behandlungsperiode (Student-t-Test), bzw. nur nach 2 Wochen beobachten (Wilcoxon-Test). Siehe auch Tabellen 7,9,10 und 11 und Abbildung 13.

Bei 2 eugonadotropen Männern die mit täglich 2 x 50 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA p.n. behandelt wurden, ergab sich über 4 Wochen bei beiden Gn, sowohl für die MBL als auch für Δ im GnRH-Test keine wesentliche Veränderung. Der T-Basalspiegel wies bei 1 Patienten einen fraglichen Anstieg, beim anderen einen fraglichen Abfall auf.

Bei 2 postmenopausalen Frauen konnte unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 ug s.c. über 4 Wochen) ein deutlicher Rückgang sowohl der MBL, als auch der Response beider Gn im GnRH-Test beobachtet werden. Der E₂-Basalspiegel war bei 1 Patientin nach 15 und 30 Tagen deutlich erniedrigt. Bei der anderen

Patientin zeigte sich 3 Monate nach Absetzen der Behandlung eine komplette Reversibilität der geschilderten suppressiven Befunde im GnRH-Test.

Antikörper gegen GnRH bzw. GnRH konnten in keiner Behandlungsgruppe, weder vor noch nach Therapie gefunden werden.

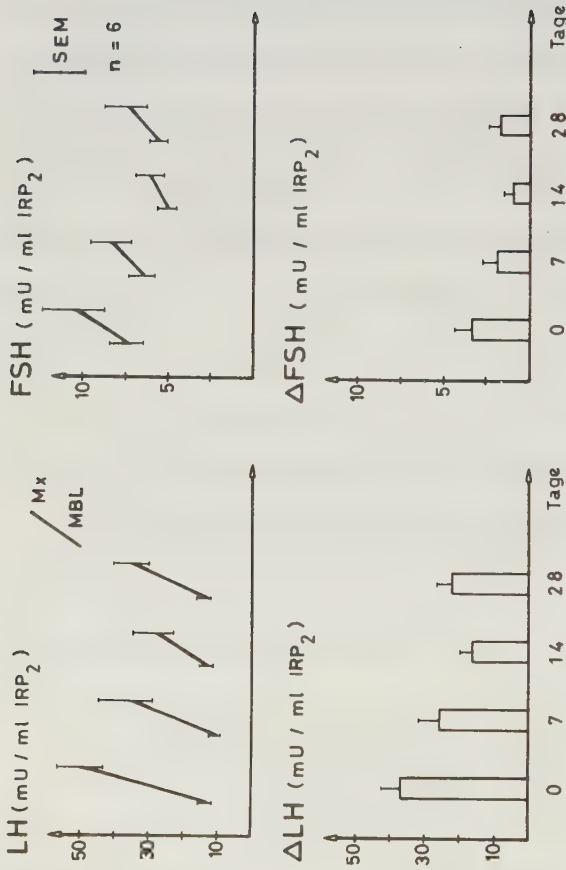


Abbildung 12 :

Mittlere Serumbasalspiegel (MBL), Maximalkonzentrationen (Mx) und Response (Δ) im GnRH-Test für LH und FSH vor und unter Langzeitapplikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich 2 x 5 μ g s.c.) bei 6 eugonadotropen Männern

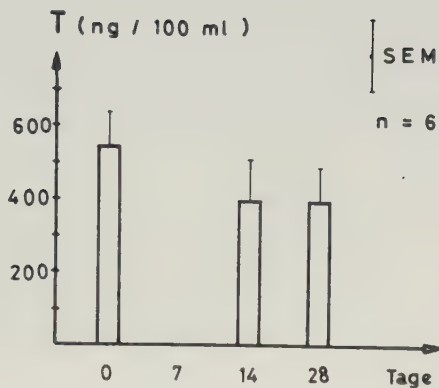


Abbildung 13 :

Basale T - Serumkonzentration unter Langzeit -
applikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (täglich
2 x 5 ug s.c.) bei 6 eugonadotropen Männern

6. Diskussion

Bei Applikation hoher Dosen des synthetischen GnRH-Deka-peptids, konnten verschiedentlich suppressive Effekte auf die Ausschüttung von Gn festgestellt werden. So sahen SANDOW und BABEEJ (1973) nach 3-wöchiger GnRH-Anwendung bei Ratten und Goldhamstern (100 bis 1000 ng täglich) eine Zunahme des hypophysären LH-Gehaltes und eine Abnahme des hypothalamischen LHRH-Gehaltes, insbesondere aber am Ende der Behandlung eine Abnahme der Hypophysenstimulierbarkeit (Sensibilität) nach einer Einzelgabe von 100 ng GnRH. DAVIES et al. (1977) berichteten über einen deutlichen Rückgang der LH-Response und der FSH-Response nach einer 4-wöchigen Behandlung endokrinologisch gesunder Männer mit 500 µg GnRH s.c., alle 8 Stunden.

Auch bei der Anwendung hochwirksamer agonistischer GnRH-Analoga wurde mehrfach über Hemmwirkungen auf die Gn-Sekretion und das Fortpflanzungsgeschehen berichtet. BOWERS und FOLKERS (1976) beobachteten, daß nach i.v.-Infusion von 6 µg des stark agonistischen Analogs D-Ala⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA täglich, nach 4 Tagen die uterinen Implantationsareale (Nidation !) bei befruchteten Ratten gänzlich blockiert wurden. JOHNSON et al. (1976) sahen unter Dauerbehandlung mit dem Agonisten D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-Pro-EA⁹-GnRH bei pubertären Ratten einen Stillstand des Uteruswachstums, bei reifen Ratten Zyklusstillstand, Ovarialatrophie und uterine Gewichtsabnahme. Bei beiden Gruppen normalisierten sich die Befunde nach Absetzen der Behandlung prompt.

Bei Männern mit idiopathischem Gonadotropinmangel, die mit 100 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA 2 x täglich s.c. behandelt wurden, war eine anfängliche Stimulation der Gn-Sekretion ab der 4. Therapie-woche von einer Abnahme sowohl der Basalsekretion als auch der Response beider Gn gefolgt.

Die bisherigen Beobachtungen ließen darauf schließen, daß durch Überstimulation der Adenohypophyse die Gn-Sekretion supprimiert werden kann. HAPP et al. (1978 b) untersuchten deshalb bei gesunden Männern über mehrere Stunden die Gn-Stimulation in einem Dosissbereich von 1,25 bis 5 ug für die s.c.-Anwendung und von 20 bis 100 ug für die p.n. Anwendung. Sie stellten fest, daß eine einmalige Gabe von 5 ug s.c., bzw. 50 ug p.n. dieser Substanz ausreichte um einen deutlichen Anstieg der Serum-Gn für mehr als 8 Stunden hervorzurufen. Es handelte sich hierbei um eine recht niedrige Dosis, da bereits mit 2,5 ug s.c. keine wesentliche Stimulation der Gn-Sekretion erfolgte.

Bei der s.c. Langzeitapplikation von 2 x 5 ug des gleichen Analogs täglich, zeigte die vorliegende Arbeit eindeutig suppressive Effekte auf die Gn-Sekretion eugonadotroper Männer und postmenopausaler Frauen. Hingegen konnte eine Unterdrückung der Gn-Sekretion bei 2 eugonadotropen Männern nach p.n. Gabe von 2 x täglich 50 ug nicht gesehen werden. Obwohl eine pernasale Dosis von 50 ug und eine subcutane Dosis von 5 ug sich als gleich wirksam in ihrer Freisetzungsfähigkeit für LH erwiesen haben (HAPP et al. 1978 b), kann bei diesen 2 Männern eine lediglich teilweise erfolgte Resorption der Substanz, mit gänzlichem Fehlen der GnRH-Stimulation nicht ausgeschlossen werden.

Die Abhängigkeit des suppressiven Effekts von der Dosis und dem Intervall der Anwendung konnte anhand eines anderen hochwirksamen GnRH-Analogs von anderen Untersuchern gezeigt werden: Beim Vergleich dreier Gruppen von jeweils 5 gesunden Männern sahen WIEGELMANN et al. (1977 b) mit dem Langzeit-Analog D-Ser(TBU)⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (1,25 ug tgl., 2,5 ug tgl. und 5 ug jeden 2. Tag) ebenfalls eine dosisabhängige Steigerung der Gn-Sekretion,

jedoch nach der 2. Behandlungswoche einen leichten Abfall der Stimulierbarkeit für LH (ab 2,5 ug), sowie eine Verminderung der FSH-Response (ab 5 ug). Am behandlungsfreien Tag fanden sich normale Werte der LH-Basalsekretion, während diese beim FSH erhöht blieben. Dabei lagen die Dosen im unteren bis mittleren Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurve. Vom gleichen Analog erhielten gesunde Männer einmalige Gaben unterschiedlicher Dosierung s.c. . Dabei zeigte sich bei niedriger Dosierung (2,5 ug, 5 ug und 10 ug) ein dosisabhängiger Anstieg der Gn-Sekretion, welcher aber mit zunehmender Dosis - insbesondere ab 20 ug - nicht mehr zu steigern war (WIEGELMANN et al., 1977 a).

Unter Behandlung präpubertärer Jungen mit Kryptorchismus zeigte sich dagegen bei der täglichen Applikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA, in Dosisbereichen die bei Männern angewendet werden , keinerlei Einfluß auf die LH-Sekretion. Ein suppressiver Effekt wurde nur bei einigen Patienten festgestellt und beschränkte sich auf die FSH-Sekretion. Dies war sehr charakteristisch in einem Falle von pathologisch erhöhter FSH-Sekretion zu sehen, die von einem dysplastischen Hoden herrührte (HAPP et al., 1978 e). Sogar bei der Behandlung kryptorcher Jungen mit dem schwächer wirksamen GnRH-Dekapeptid wurde eine Erniedrigung der FSH-Response beobachtet, wohingegen sich in einigen Fällen sogar eine Erhöhung der LH-Response feststellen ließ (HAPP et al., 1978 d).

Eine Erklärung der beschriebenen Suppressionsphänomene ist schwierig. Es sind folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

Die Bildung von Antikörpern gegen das D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA mit Kreuzreaktion gegen das originäre GnRH war bereits wegen der raschen Reversibilität der Suppressionseffekte unwahrscheinlich. Endgültig wurde sie durch den negativen Befund der AK-Bestimmung im Serum der Patienten der vorliegenden Studie und der krypt -

orchen Jungen aus der oben genannten Studie ausgeschlossen. Von den 3 prinzipiell in Frage kommenden Möglichkeiten der Rückkoppelungsmechanismen im Bereich der Hypothalamus - Hypophysen - Gonaden - Achse ist, im Sinne der in Kapitel 1.2.5. dargestellten Definitionen, ein long loop feed-back mit Suppression der Gn - Ausschüttung in der Adenohypophyse durch die gonadalen Steroid - hormone fast sicher auszuschließen, da in der vorliegenden Arbeit ein Rückgang von deren Sekretion festgestellt wurde. Auch ein short loop feed-back mit negativer Rückkoppelung der Gn auf die GnRH-Sekretion im Hypothalamus und ein ultra short loop feed-back mit Hemmung der GnRH-Sekretion im Hypothalamus durch das GnRH selbst, kommen als Erklärung für die beschriebenen Suppressionseffekte ebenfalls fast sicher nicht in Betracht, da beide nur zu einem Rückgang der Gn-Basalsekretion, nicht aber der Hypophysenstimulierbarkeit im GnRH-Test (Response) führen dürften. Hingegen kann ein feed-back mit negativer Rückkoppelung der Gn auf die eigene Ausschüttung in der Adenohypophyse nicht ausgeschlossen werden.

Ebenso kommt eine Verarmung der Gn-sezernierenden Hypophysenzellen an spezifischen GnRH-Rezeptorbindungsstellen als Erklärung in Betracht. Eine irreversible Zerstörung dieser Rezeptoren scheint aber angesichts der Reversibilität der beobachteten Phänomene nicht vorzuliegen. Im Gegenteil schien die Tachyphylaxie gegen Ende der 4-wöchigen Behandlung sogar wieder rückläufig zu sein, indem Maximalsekretion und Response der Gn und die basalen T - Serumkonzentrationen wieder leicht anstiegen. Aus dem unterschiedlichen Verhalten postmenopausaler Frauen und präpubertärer Jungen ergibt sich der deutliche Hinweis auf die wesentliche Rolle der Hypophysensensibilität für GnRH bei der

Ausbildung von Suppressionsphänomenen unter Langzeitbehandlung mit GnRH oder GnRH-Analoga.

Ohne Zweifel sind noch weitere Untersuchungen zur unterschiedlichen Dosierung, zur Applikationsart und zur Applikationsfrequenz notwendig, bevor die zur Verfügung stehenden Analogsubstanzen ohne Schwierigkeiten für therapeutische Zwecke verwendet werden können. Hierbei zeichnet sich als neueste Entwicklung in der Forschung ab, die Suppressionseffekte der agonistisch wirkenden GnRH-Analoga auf die Gn-Ausschüttung für eine anti-konzeptive Therapie bei Mann und Frau auszunutzen (NILLIUS et al., 1979).

7. Zusammenfassung

Für die Langzeitbehandlung mit GnRH sind dessen langwirksame Analoga von besonderer Bedeutung. Jedoch wurden bei Ratten und beim Menschen hemmende Einflüsse dieser Agonisten auf die endogene Gn-Sekretion und das Fortpflanzungsgeschehen gesehen. Da die hemmenden Effekte dosisabhängig zu sein schienen, wurden diese Beobachtungen für das hochwirksame D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA überprüft und zwar in einem Dosisbereich der anhand von Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung für die Therapie geeignet erschien.

Bei 6 eugonadotropen Männern ergab sich nach 2 und 4 Wochen Behandlung mit 5 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (2 x 5 ug tgl., s.c.) eine signifikante Abnahme der LH - und FSH - Response im GnRH - Test und der basalen T - Sekretion.

Bei 2 eugonadotropen Männern konnten diese Wirkungen bei Behandlung mit der gleichen Substanz (2 x 50 ug tgl., p.n.) nicht gesehen werden.

Bei 2 postmenopausalen Frauen erzeugte die Langzeitbehandlung mit dem gleichen Analog (2 x 5 ug tgl., s.c.) binnen 2 Wochen sowohl eine deutliche Abnahme der Basalsekretion, als auch der Response im GnRH-Test bei beiden Gn. Bei einer der Frauen konnte die Reversibilität der Veränderungen 3 Monate nach Absetzen der Behandlung festgestellt werden.

Aufgrund der Diskussion sind als Erklärung für die beschriebenen suppressiven Phänomene folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen : negative Rückkoppelung der Gn auf die eigene Freisetzung in der Adenohypophyse, Verarmung der Gn-sezernierenden Hypophysenzellen an spezifischen GnRH-Rezeptorbindungsstellen und eine veränderte Hypophysensensibilität für GnRH.

Die Ergebnisse sind von großer Bedeutung für die therapeutische Anwendung von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA und anderer GnRH-Analoga. Sie zeigen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um für diese Substanzen geeignete Therapieschemata zu erarbeiten.

8. Literaturverzeichnis

1. Baker, H.W.G., Bremner, W.J., Burger, H.G., De Kretser, D.M.,
Dulmanis, A., Eddie, L.W., Hudson, B., Keogh, E.J., Lee, V.W.K.,
Rennie, C.C. :
Testicular control of the follicle-stimulating hormone
secretion.
Recent Prog. Horm. Res. 32 : 429-443 (1976)

2. Bartsch, G., Frick, J. :
Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone
(LH-RH) in cryptorchidism.
Andrologia 6 (3) : 197-201 (1974)

3. Besser, G.M., Mortimer, C.H. :
Clinical neuroendocrinology
in: Martini, L., Ganong, W.F. : Frontiers in neuroendocrinology,
vol. 4, Raven Press, New York, 1976, p. 227-254

4. Blech, W. :
Regulation der Adenohypophyse durch hypothalamische Hormone,
Teil II.
Endokrinologie 71 (2) : 214-247 (1978)

5. Bowers, C.Y., Folkers, K. :
Contraception and inhibition of ovulation by minipump infu-
sion of the luteinizing hormone releasing hormone, active
analogues and antagonists.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 72 (3) : 1003-1007 (1976)

6. Corbin, A., Cohen, A.I. :
Effect of median eminence implants of LH on pituitary of
female rats.
Endocrinology 78 : 41-46 (1966)

7. Corbin, A., Story, J.C. :
"Internal" feedback mechanism: response of pituitary FSH and
of stalk-median eminence follicle stimulating hormone relea-
sing factor to median eminence implants of FSH.
Endocrinology 80 : 1006-1012 (1967)

8. Coy,D.H., Coy,E.J., Schally,A.V., Vilchez-Martinez,J.A.,
Debeljuk,L., Carter,W.H., Arimura,A. :
Stimulatory and inhibitory analogs of luteinizing hormone
releasing - hormone.
Biochemistry 13 : 323-326 (1974)

9. Davies,T.F., Gomez-Pan,A., Watson,M.J., Montjouy,C.Q.,
Hanker,J.P., Besser,G.M., Hall,R. :
Reduced gonadotrophin response to releasing hormone after
chronic administration to impotent men.
Clin. Endocrinol. 6 (3) : 213-218 (1977)

10. Deck,K.A. :
Endokrinologie
2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1976

11. De la Cruz,A., De la Cruz,K.G., Arimura,A., Coy,D.H.,
Vilchez-Martinez,J.A., Coy E.J., Schally,A.V. :
Gonadotropin releasing activity to two highly active and
long-acting analogs of luteinizing hormone - releasing
hormone after subcutaneous, intravaginal and oral adminis-
tration.
Fertil. Steril. 26 (9) : 894-900 (1975)

12. Deslauriers,R., Komoroski,R.A., Levy,J.C., Seely,J.H.,
Smith,J.C.P. :
A carbon-13 nuclear magnetic resonance study of hyperactive
and hypoactive derivatives of luteinizing hormone releasing
hormone : des-Gly-NH₂¹⁰-(D-Leu⁶)LH-RH ethylamide and
des-Gly-NH₂¹⁰-(L-Leu⁶) LH-RH ethylamide.
Biochemistry 21 : 4672-4675 (1976)

13. Documenta Geigy :
Wissenschaftliche Tabellen
7.Aufl., Basel, 1968

14. Fleischhauer, K., Wittkowski, G. :
Morphological aspects of the formation, transport and
secretion of releasing and inhibiting hormones.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 202 : 11-12 (1976)
15. Franchimont, P., Becker, H., Ernould, C.H., Thys, C.H.,
Demoulin, A., Bourguignon, J.P., Legros, J.J., Valcke, J.C. :
The effect of hypothalamic luteinizing hormone releasing
hormone (LH-RH) on plasma gonadotrophin levels in normal
subjects.
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 3 : 27-39 (1974)
16. Franchimont, P., Burger, H. :
Human growth hormone and gonadotrophins in health and
disease.
American Elsevier Publish. Co. Inc., Amsterdam, 1975
17. Franchimont, P., Burger, H., Legros, J.J. :
Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting
factor "inhibin" in bull seminal plasma.
Nature 257 : 402 ff. (1975)
18. Franchimont, P., Roulier, R. :
Gonadotrophin secretion in male subjects.
Prog. Reprod. Biol., vol. 2, Karger, Basel, 1977
19. Garcia, M.D., Tresguerres, J.A.F., Cortes, J., Oriol-Bosch, A. :
Response after repeated gonadotropin-releasing hormone
administration in humans.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 193 : 19 ff. (1975)
20. Green, J.D., Harris, G.W. :
The neurovascular link between the neurohypophysis and the
adenohypophysis.
J. Endocrinol. 5 : 136-146 (1947)

21. Griffiths, E.C., Hooper, K.C., Jeffcoate, S.L., Holland, D.T. :
The presence of peptidases in the rat hypothalamus, inactivating luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH).
Acta Endocrinol. (Kbh.) 77 : 435-442 (1974)

22. Guillemin, R., Rosenberg, B. :
Humoral hypothalamic control of anterior pituitary : a study with combined tissue cultures.
Endocrinology 60 : 488-506 (1957)

23. Happ, J., Neubauer, M., Egri, A., Demisch, K., Schöffling, K., Beyer, J. :
GnRH therapy in males with hypogonadotrophic hypogonadism.
Horm. Metab. Res. 7 : 526 (1975)

24. Happ, J., Vogt, J., Weber, Th., Cordes, U., Krause, U., Callensee, W., Ermert, J.A., Kollmann, F., Beyer, J. :
Therapeutic use of D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in males with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism and in crypt - orchidism.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 208 : 39 ff. (1977)

25. Happ, J., Depper, M., Weber, Th., Hartmann, U., Kollmann, F., Beyer, J. :
Gonadotropinsekretion nach pernasaler Stimulation mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-Äthylamid bei gesunden Männern und präpubertären Jungen.
Endokrinologie : vorgelegt 1978 a

26. Happ, J., Depper, M., Weber, Th., Kollmann, F., Krause, U., Beyer, J. :
Gonadotrophin secretion after D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-ethylamide in normal human males and in prepubertal boys.
in: Gupta, D., Voelter, W. : Hypothalamic hormones - chemistry, physiology and clinical applications.
Verlag Chemie, Weinheim, 1978 b, p. 589

27. Happ,J., Hartmann,U., Weber,Th., Cordes,U., Beyer,J. :
Gonadotropin and testosterone secretion after stimulation
with gonadotropin - releasing hormone (GnRH) or potent
GnRH - analogs using different modes of application.
Fertil. Steril. 30 (6) : 666-673 (1978 c)

28. Happ,J., Kollmann,F., Krawehl,C., Neubauer,M., Krause,U.,
Demisch,K., Sandow,J., von Rechenberg,W., Beyer,J. :
Treatment of cryptorchidism with pernasal gonadotropin -
releasing hormone therapy.
Fertil. Steril. 29 (5) : 546-551 (1978 d)

29. Happ,J., Weber,Th., Callensee,W., Ermert,J.A., Eshkol,A.,
Beyer,J. :
Treatment of cryptorchidism with a potent analog of the
gonadotropin - releasing hormone.
Fertil. Steril. 29 (5) : 552-556 (1978 e)

30. Happ,J., Weber,Th., Krause,U., Beyer,J. :
Gonadotropin secretion after subcutaneous and intravenous
stimulation with D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-ethylamide in healthy
human males.
Infertility 1 (1) : 87-99 (1978 f)

31. Harris,G.W. :
Neural control of the pituitary gland.
Arnold , London, 1955

32. Hohlweg,W., Junkmann,K. :
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysen-
vorderlappens.
Klin. Wochenschr. 11 : 391-392 (1932)

33. Jeffcoate,S.L., Fraser,H.M., Holland,D.T., Gunn,A. :
A radioimmunoassay for luteinizing hormone - releasing
hormone (LH-RH) in serum from man, sheep and rat.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 75 : 625-635 (1974)

34. Johnson, E.S., Gendrich, R.L., White, W.F. :
 Delay of puberty and inhibition of reproductive processes
 in the rat by a gonadotropin - releasing hormone agonist
 analog.
 Fertil. Steril. 27 (7) : 853 ff. (1976)

35. Kastin, A.J., Zarate, A., Midgley jr., A.R., Canales, E.S.,
 Schally, A.V. :
 Ovulation confirmed by pregnancy after infusion of porcine
 LH-RH.
 J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 : 980-982 (1971)

36. Koch, Y., Baram, T. :
 Resistance to enzymic degradation of LH-RH analogues posses-
 sing increased biological activity.
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (2) : 488 ff. (1976)

37. Labhart, A. :
 Klinik der inneren Sekretion.
 3. Aufl., Springer, Berlin, 1978

38. Labrie, F., Pelletier, G., Lemay, A., Borgeat, P., Barden, N.,
 Savary, M., Côté, J., Boucher, R. :
 Control of protein synthesis in anterior pituitary gland.
 Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 180 : 301-334 (1973)

39. Leonhardt, H. :
 Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1974, S. 390

40. Ludvik, W. :
 Andrologie
 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1975, S. 59

41. Martini, L. :
Control of the secretion of the gonadotropin releasing factor(s).
in: Gupta, D., Voelter, W. : Hypothalamic hormones - structure, synthesis and biological activities.
Verlag Chemie, Weinheim, 1974, p. 119

42. Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A., Schally, A.V. :
Structure of the porcine LH - and FSH - releasing hormone.
I. The proposed amino acid sequence.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 43 (6) : 1334-1339 (1971)

43. McCann, S.M., Porter, J.C. :
Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones.
Physiol. Rev. 49 (2) : 240-284 (1969)

44. McCann, S.M., Moss, R.L., Ojeda, S.R., Martinovic, J., Vijayan, E. :
Neurotransmitters and neuropeptides in the physiologie of reproduction.
Prog.Reprod.Biol., vol. 2, Karger, Basel, 1977, p. 105

45. Millar, R., Rossier, G., Aehnelt, C, Hendricks, S. :
Biosynthesis of luteinizing hormone - releasing hormone.
S. Afr. Med. Tydskr. (LKW) 37 : 999 (1976)

46. Mortimer, C.H., McNeilly, A.S., Fisher, R.A., Murray, M.H., Besser, G.M. :
Gonadotropin releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction.
Br. Med. J. 4 : 617-621 (1974)

47. Motta, M., Fraschini, F., Martini, L. :
"Short" feedback mechanisms in the control of the anterior pituitary gland.
in: Ganong, W.F., Martini, L. : Frontiers in neuroendocrinology.
Academic Press, London, 1969, p. 219

48. Nair,R.M.G., Sagel,J., Colwell,J.A., Mathur,R.S., Powers,J.M., Luborsky-Moore,J.L., Worthington jr.,W.C. :
Modern concepts on the structure - activity relationships and the mechanism of action of gonadotropin releasing hormone and its superactive analogues.
in: Gupta,D., Voelter,W. : Hypothalamic hormones - chemistry, physiology and clinical applications.
Verlag Chemie, Weinheim, 1978, p. 21
49. Neubauer,M. :
Über die sexuellen Störungen und die Veränderungen im Bereich des Funktionskreises von Hypothalamus,Hypophyse und Gonaden bei Männern mit chronischen inneren Erkrankungen.
Habilitationsschrift, Frankfurt/M., 1977, S. 14-23
50. Neumann,F., Döring,G., Hossfeld,C. :
Endokrinologie II (Sexualhormone) und Fortpflanzung.
in: Gauer,O.H., Kramer,K., Junge,R. : Physiologie des Menschen.
Band 17, Urban und Schwarzenberg, München, 1972 , S. 6
51. Nillius,S.J., Bergquist,C., Wide,L. :
Inhibition of ovulation in women by chronic intranasal treatment with the LH-RH agonist, D-Ser(TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH.
International symposium on basic and clinical aspects of LH-RH and analogues in fertility regulation, June 12, 1979, Anaheim, California(USA).
J. Fertil. : in press
52. Phifer,R.F., Midgley,A.R., Spicer,S.S. :
Immunohistologic and histologic evidence that follicle - stimulating hormone and luteinizing hormone are present in the same cell type in the human pars distalis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 : 125 ff. (1973)

53. Redding,T.W., Kastin,A.J., Gonzalez-Barcelona,D., Coy,E.J.,
Schalch,D.S., Schally,A.V. :
The half-life, metabolism and excretion of tritiated
luteinizing hormone - releasing hormone (LH-RH) in man.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 636 ff. (1973)

54. Reuter,A.M., Hendrick J.C., Franchimont,P. :
Mise au point d'un dosage radioimmunologique rapide des
gonadotrophines.
Ann. Biol. Clin. 31 : 479-487 (1973)

55. Römmler,A., Baumgarten,S., Hammerstein,J. :
Sex differences between healthy men and women in pituitary
LH-response to multiple stimulations with synthetic LH-RH.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 193 : 22 (1975)

56. Rowe,P.H., Racey,P.A., Lincoln,G.A.,Ellwood,M., Lehane,J.,
Shenton,J.C. :
The temporal relationship between the secretion of lutein -
izing hormone and testosterone in man.
J.Endocrinol. 64 : 17-26 (1975)

57. Sandow,J., Babeej,M. :
Effects of chronic treatment of LH-RH in rats and golden
hamsters.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 177 : 297 (1973)

58. Sandow,J., König,W., Geiger,R., von Rechenberg,W. :
Biological evaluation of some highly active analogues of
LH-RH.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 193 : 18 (1975)

59. Schally, A.V., Arimura,A., Baba,Y., Nair,R.M.G., Matsuo,H.,
Redding,T.W., Debeljuk,L. :
Isolation and properties of the FSH - and LH - releasing
hormone.
Biochem.Biophys. Res. Commun. 43 (2) : 393-399 (1971 a)

60. Schally,A.V., Arimura,A., Kastin,A.J., Matsuo,H., Baba,Y., Redding,T.W., Nair,R.M.G., Debeljuk,L. :
Gonadotropin releasing hormone : one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones.
Science 173 : 1036-1038 (1971 b)
61. Schindler,A.E., Keller,E., Schneider,H.P.G. :
Regulation of the human female reproductive system by feedback mechanisms.
in: Gupta,D., Voelter,W., : Hypothalamic hormones - structure, synthesis and biological activities.
Verlag Chemie, Weinheim, 1974, p.207
62. Serono GmbH :
technical data sheet VTK for testosterone kit : double antibody method (code 1603).
Freiburg, 1977
63. Spona,J. :
Hypothalamic hormone receptors.
in: Charro-Selgado,A.L., Fernandez-Durango,R., Lopez-Del Campo,J.G. : Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones.
Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, American Elsevier Publish. Co. Inc., New York, 1976, p. 87
64. Steinberger,A., Chowdhury,M., Steinberger,E. :
Cultures of rat anterior pituitary cells with differential gonadotropin secretion and functional properties.
Endocrinology 92 : 18 ff. (1973)
65. Student (i.e. Gosset,W.S.) :
The probable error of the mean.
Biometrika 30 : 210-250 (1939)

66. Tharandt, L., Schulte, H., Benker, B., Hackenberg, K., Reinwein, D. :
Serum protein binding of 125-J-LH-RH and 125-J-6-D-Leu-10-des-Gly-ethylamide-LH-RH (6-D-LH-RH) under treatment with the analogue in patients with isolated gonadotrophin deficiency (IGD).
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 208 : 27-28 (1977)
67. Vilchez-Martinez, J.A., Coy, H., Coy, E.J., Arimura, A., Schally, A.V. :
Prolonged anti-luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone activities of some synthetic antagonists of luteinizing hormone - releasing hormone.
Fertil. Steril. 27 (6) : 628 ff. (1976)
68. Wiegelmann, W., Solbach, H.G., Kley H.K., Nieschlag, E., Krüskemper, H.L. :
Effects of a new LH-RH analogue : D-Ser(TBU)⁶-LH-RH 1-9 EA¹⁰ and gonadal steroid secretion in men, after intravenous and intranasal application.
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 212 : 64 (1977 a)
69. Wiegelmann, W., Solbach, H.G., Kley, H.K., Krüskemper, H.L. :
LH - and FSH - response to long-term application of LH-RH analogue in normal males.
Horm. Metab. Res. 9 : 521-522 (1977 b)
70. Wilcoxon, F. :
Individual comparison by ranking methods.
Biometrics 3 : 119 ff. (1947)

9. Tabellen

Tabelle 1:

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern: Patient: B.E., 31 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min.)	0	7	14	28
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	9,2	16,5	17,0	15,2
	0'	9,8	13,2	15,0	15,0
	+30'	56,0	34,0	24,0	32,5
	+60'	50,0	32,0	21,5	20,2
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	6,0	7,6	7,2	7,2
	0'	5,8	5,8	5,8	7,2
	+30'	8,8	7,2	5,6	9,2
	+60'	7,2	8,2	5,6	6,9
}					
T (ng%)	-60'	844,6	-----	750,2	588,0
	0'				

Tabelle 2 :

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern: Patient: B.C., 32 Jahre

Hormon (Serunkonz.)	Zeit (min.)	Behandlungstag	7	14	28
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	13,0	7,6	12,0	7,8
	0'	10,8	8,4	9,0	10,2
	+30'	28,5	20,5	17,5	29,0
	+60'	16,5	15,0	11,0	19,0
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	----	9,2	----	----
	0'	5,4	8,8	5,5	6,1
	+30'	----	8,6	----	----
	+60'	6,8	9,8	6,0	7,0
T (ng%)	-60' }	618,6	-----	530,5	488,4
	0' }				

Tabelle 3:

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern Patient: M.M., 37 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min.)	0	7	14	28
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	13,2	11,0	12,6	14,0
	0'	12,9	10,8	12,7	17,5
	+30'	49,7	18,9	27,5	28,8
	+60'	40,6	29,3	16,7	24,4
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	5,9	4,2	4,1	4,1
	0'	6,1	4,2	4,2	3,7
	+30'	7,8	5,1	5,7	4,4
	+60'	7,8	5,4	5,2	4,8
T (ng%)	-60'	289,2	-----	248,7	346,3
	0'				

Tabelle 4 :

Conadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern Patient: P.W., 27 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min)	Behandlungstag		
		0	7	14
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	19,3	16,3	19,0
	0	17,4	16,3	16,6
	+30'	69,8	71,3	38,7
	+60'	73,1	56,1	34,4
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	11,2	6,5	6,9
	0'	9,0	7,5	6,1
	+30'	18,2	13,1	9,3
	+60'	18,3	11,7	8,7
T (ng%)	-60' }	423,1	-----	100.3
	0' }			
				78,9

Tabelle 5 :

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern Patient: S.R., 28 Jahre

Hormon (Serunkonz.)	Zeit (min.)	Behandlungstag			
		0	7	14	28
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	13,8	6,6	6,2	10,6
	0'	8,8	7,8	6,8	8,8
	+30'	39,0	19,5	15,8	21,0
	+60'	37,5	13,0	20,5	18,5
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	----	7,7	3,4	4,4
	0'	10,6	7,6	3,0	6,0
	+30'	----	8,8	4,3	5,8
	+60'	14,4	8,2	3,5	5,6
T (ng%)	-60'	377,1	-----	136,3	231,7
	0'				

Tabelle 6:

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei eugonadotropen Männern Patient: S.P., 25 Jahre

Hormon (Serunkonz.)	Zeit (min.)	O	7	14	28
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	14,3	11,4	15,6	13,7
	0'	13,9	9,9	14,9	14,0
	+30'	55,2	47,5	49,0	56,8
	+60'	42,9	33,2	37,1	48,1
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	5,6	4,5	5,0	4,8
	0'	4,7	4,0	4,3	5,1
	+30'	6,7	5,1	6,1	6,5
	+60'	7,7	4,8	6,5	6,8
T (ng%)	-60'	727,5	-----	618,6	634,7
	0'				

Tabelle 7:

Gonadotropin-Serumkonzentration im GnRH-Test (25 ug i.v.) und basale Serumkonzentration von Testosteron bei eugonadotropen Männern unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.)

Pat.	Tag	L H			F S H			T
		(mU/ml IRP ₂)			(mU/ml IRP ₂)			(ng%)
		MBL	Mx	Δ	MBL	Mx	Δ	MBL
B.E.	0	9,5	56,0	46,5	5,9	8,8	2,9	844,6
	7	14,9	34,0	19,1	6,7	8,2	1,5	-----
	14	16,0	24,0	8,0	6,5	5,9	-0,9	750,2
	28	15,1	32,5	17,4	7,2	9,2	2,0	588,0
B.C.	0	11,9	28,5	16,6	5,4	6,8	1,4	618,6
	7	8,0	20,5	12,5	9,0	9,8	0,8	-----
	14	10,5	17,5	7,0	5,5	6,0	0,5	530,5
	28	9,0	29,0	20,0	6,1	7,0	0,9	488,4
M.M	0	13,1	49,7	36,6	6,0	7,8	1,8	289,2
	7	10,9	29,3	18,4	4,2	5,4	1,2	-----
	14	12,7	27,5	14,8	4,2	5,7	1,5	248,7
	28	15,8	28,8	13,0	3,9	4,8	0,9	346,3
P.W.	0	18,4	73,1	54,7	10,1	18,3	8,2	423,1
	7	16,3	71,3	55,0	7,0	13,1	6,1	-----
	14	17,8	38,7	20,9	6,5	9,3	2,8	100,3
	28	19,7	48,0	28,3	6,8	11,4	4,6	78,9
S.R.	0	11,3	39,0	27,7	10,6	14,4	3,8	377,1
	7	7,2	19,5	12,3	7,7	8,8	1,1	-----
	14	6,5	20,5	14,0	3,2	4,3	1,1	136,3
	28	9,7	21,0	11,3	5,2	5,8	0,6	231,7
S.P.	0	14,1	55,2	41,1	5,2	7,7	2,5	727,5
	7	10,7	47,5	36,8	4,3	5,1	0,8	-----
	14	15,3	49,0	33,7	4,7	6,5	1,8	618,6
	28	13,9	56,8	42,9	5,0	6,8	1,8	634,7

Tabelle 8:

Arithmetisches Mittel ($\bar{x}$), Standardabweichung (SE) und Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) für Mittlere Basalsekretion (MBL), Maximalsekretion (Mx) und deren Differenz (Δ) an den Tagen 0, 7, 14 und 28 bei $n = 6$

Luteinisierendes Hormon (LH) und
Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

		<u>MBL/Tag 0</u>	<u>MBL/Tag 7</u>	<u>MBL/Tag 14</u>	<u>MBL/Tag 28</u>
$\bar{x}$	LH	13,1	11,3	13,1	13,9
	FSH	7,2	6,5	5,1	5,7
SE	LH	3,1	3,6	4,1	4,0
	FSH	2,5	1,9	1,3	1,2
SEM	LH	1,2	1,5	1,7	1,6
	FSH	1,0	0,8	0,5	0,5

		<u>Mx/Tag 0</u>	<u>Mx/Tag 7</u>	<u>Mx/Tag 14</u>	<u>Mx/Tag 28</u>
$\bar{x}$	LH	50,3	37,0	29,5	36,0
	FSH	10,6	8,4	6,2	7,5
SE	LH	15,4	19,7	12,0	13,5
	FSH	4,6	3,0	1,7	2,4
SEM	LH	6,3	8,0	4,9	5,5
	FSH	1,9	1,2	0,7	1,0

		<u>Δ/Tag 0</u>	<u>Δ/Tag 7</u>	<u>Δ/Tag 14</u>	<u>Δ/Tag 28</u>
$\bar{x}$	LH	37,2	25,7	16,4	22,2
	FSH	3,5	1,9	1,1	1,8
SE	LH	13,6	16,9	9,9	11,8
	FSH	2,5	2,1	1,3	1,5
SEM	LH	5,5	6,9	4,0	4,8
	FSH	1,0	0,8	0,5	0,6

Tabelle 9:

Arithmetisches Mittel ($\bar{x}$), Standardabweichung (SE) und Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) für die Mittlere Basalsekretion (MBL) an den Tagen 0 , 14 und 28 bei $n = 6$

Testosteron (T)

	<u>MBL/Tag 0</u>	<u>MBL/Tag 14</u>	<u>MBL/Tag 28</u>
$\bar{x}$	546,7	397,4	394,7
SE	217,7	271,9	215,6
SEM	88,9	111,0	88,0

Tabelle 10 :

Zweiseitiger t-Test nach STUDENT : Signifikanzen der Änderungen der Serumkonzentration von LH , FSH und T an den Tagen 14 und 28 der Therapie gegenüber Tag 0 vor Therapie.

Patientenzahl $n = 6$, Zahl der Freiheitsgrade $\nu = 5$

s. = signifikant , n.s. = nicht signifikant

L H :

	<u>MBL O/14</u>	<u>Mx O/14</u>	<u>Δ O/14</u>
t-Wert	0,0549	4,5332	3,9338
2p-Wert	0,9574 (n.s.)	0,0070 (s.)	0,0154 (s.)
	<u>MBL O/28</u>	<u>Mx O/28</u>	<u>Δ O/28</u>
t-Wert	0,6501	2,8847	2,5741
2p-Wert	0,5484 (n.s.)	0,0340 (s.)	0,0490 (s.)

F S H :

	<u>MBL O/14</u>	<u>Mx O/14</u>	<u>Δ O/14</u>
t-Wert	1,7124	2,6361	2,7796
2p-Wert	0,1462 (n.s.)	0,0456 (s.)	0,0384 (s.)
	<u>MBL O/28</u>	<u>Mx O/28</u>	<u>Δ O/28</u>
t-Wert	1,4263	2,0132	2,8944
2p-Wert	0,2120 (n.s.)	0,0990 (n.s.)	0,0336 (s.)

T :

	<u>MBL O/14</u>
t-Wert	3,3740
2p-Wert	2,6925 (s.)
	<u>MBL O/28</u>
t-Wert	2,6925
2p-Wert	0,0426 (s.)

Tabelle 11 :

Vorzeichenrang-Test nach WILCOXON : Signifikanzen der Änderungen der Serumkonzentration von LH , FSH und T an den Tagen 14 und 28 der Therapie gegenüber Tag 0 vor Therapie.

Zahl der Paarvergleiche n = 6

s. = signifikant , n.s. = nicht signifikant

L H :

	<u>MBL O/14</u>	<u>Mx O/14</u>	<u>△ O/14</u>
T-Wert	9 (n.s.)	0 (s.)	0 (s.)
	<u>MBL O/28</u>	<u>Mx O/28</u>	<u>△ O/28</u>
T-Wert	12 (n.s.)	3 (n.s.)	3 (n.s.)

F S H :

	<u>MBL O/14</u>	<u>Mx O/14</u>	<u>△ O/14</u>
T-Wert	4 (n.s.)	0 (s.)	0 (s.)
	<u>MBL O/28</u>	<u>Mx O/28</u>	<u>△ O/28</u>
T-Wert	5 (n.s.)	3 (n.s.)	0 (s.)

T :

	<u>MBL O/14</u>
T-Wert	0 (s.)
	<u>MBL O/28</u>
T-Wert	1 (n.s.)

Tabelle 12 :

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test 625 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 50 ug p.n.) bei eugonadotropen Männern Patient: F.L., 33 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min.)	-1	2	4	8	30
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	18,0	18,1	20,0	16,8	15,8
	0'	12,8	15,8	16,0	21,0	13,8
	+30'	70,0	86,0	84,0	82,0	170,0
	+60'	70,0	78,0	54,0	62,0	80,5
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	-----	11,5	-----	-----	-----
	0'	8,9	8,8	8,7	8,5	9,2
	+30'	-----	15,0	-----	-----	-----
	+60'	14,0	16,5	15,3	15,8	17,4
T (ng%)	-60' } 0' }	868,9	-----	-----	867,8	967,0

Tabelle 13 :

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Testosteron-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-PA (tgl. 2 x 50 ug p.n.) bei eugonadotropen Männern Patient: S.W., 45 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min.)	Behandlungstag			
		-1	0	15	30
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	23,2	12,5	18,8	9,2
	0'	13,2	24,8	29,1	12,6
	+30'	101,7	75,8	91,4	51,2
	+60'	89,6	64,2	81,7	56,2
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	5,0	4,2	4,3	10,5
	0'	4,2	4,0	4,1	4,4
	+30'	7,2	6,8	8,6	17,3
	+60'	8,0	5,8	7,8	7,8
T (ng%)	-60'	-----	656,1	661,5	500,2
	0'				

Tabelle 14 :

Gonadotropin-Serumkonzentration im GnRH-Test (25 ug i.v.) und basale Serumkonzentration von Testosteron bei eugonadotropen Männern unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 50 ug p.n.)

Pat.	Tag	L H			F S H			T
		(mU/ml IRP ₂)			(mU/ml IRP ₂)			(ng%)
		MBL	Mx	Δ	MBL	Mx	Δ	MBL
F.L.	-1	----	----	----	----	----	----	----
	0	50,4	70,0	54,6	8,9	14,0	5,1	868,9
	2	17,0	86,0	69,0	10,2	16,5	6,8	-----
	4	18,0	84,0	66,0	8,7	15,3	6,6	-----
	8	18,9	82,0	63,1	8,5	15,8	7,3	867,8
	15	----	----	----	----	----	----	-----
	30	14,8	170,0	155,2	9,2	17,4	8,2	967,0
S.W.	-1	18,2	101,7	83,5	4,6	8,0	3,4	-----
	0	18,7	75,8	57,1	4,1	6,8	2,7	656,1
	2	----	----	----	----	----	----	-----
	4	----	----	----	----	----	----	-----
	8	----	----	----	----	----	----	-----
	15	24,0	91,4	67,4	4,2	6,8	2,6	661,5
	30	10,9	56,2	45,3	7,5	17,3	9,8	500,2

Tabelle 16 :

Gonadotropin-Sekretion im GnRH-Test (25 ug bolus i.v.) und basale Oestradiol-Sekretion unter Behandlung mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA (tgl. 2 x 5 ug s.c.) bei postmenopausalen Frauen. Patientin: K.H., 69 Jahre

Hormon (Serumkonz.)	Zeit (min.)	-1	0	2	4	8	15	21	30
L H (mU/ml IRP ₂)	-60'	39,0	66,0	60,0	51,5	42,0	28,5	44,7	27,5
	0'	51,5	56,0	46,0	39,0	29,5	27,5	31,8	21,8
	+30'	86,5	115,0	86,0	120,0	48,0	32,0	55,3	38,8
	+60'	120,0	160,0	138,0	42,5	62,0	37,0	58,1	42,3
F S H (mU/ml IRP ₂)	-60'	83,5	102,7	102,5	110,9	94,1	71,8	73,0	44,6
	0'	81,6	93,5	99,6	99,5	81,0	70,4	65,5	38,0
	+30'	100,7	105,0	111,7	122,2	78,7	88,6	68,0	41,3
	+60'	108,4	114,0	-----	96,0	95,6	82,8	69,8	41,8
E ₂ (pg/ml)	-60'	-----	23,0	-----	-----	-----	20,0	-----	13,0
	0'								

10. Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	=	adrenocorticotropes Hormon
AG	=	Antigen
AK	=	Antikörper
$\triangle$	=	Response
E ₂	=	Oestradiol
-EA	=	Äthylamid
et al.	=	und Mitarbeiter
FSH	=	follikelstimulierendes Hormon
Gn	=	Gonadotropine
GnRH	=	Gonadotropin - Releasinghormon
IHH	=	idiopathisch hypogonadotroper Hypogonadismus
IRP ₂	=	Zweites internationales Referenzpräparat
i.v.	=	intravenös
LH	=	luteinisierendes Hormon
LHRH	=	luteinisierendes Hormon - Releasinghormon
MBL	=	mittlerer Serum-Basalspiegel
MT	=	maldescensus testis
Mx	=	Maximalkonzentration
p.n.	=	pernasal
RIA	=	Radioimmunoassay
s.c.	=	subcutan
SE	=	Standardabweichung
SEM	=	Standardabweichung des Mittelwerts
STH	=	somatotropes Hormon
T	=	Testosteron
TSH	=	thyreoideastimulierendes Hormon
$\bar{x}$	=	Arithmetisches Mittel

Herrn Prof. Dr. J. Beyer, dem Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg - Universität Mainz, möchte ich für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten in der Abteilung meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. J. Happ gilt jedoch mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die stets großzügige Betreuung während meiner Arbeit.

Auch danke ich Herrn Dr. P. Schramm aus der Hautklinik für die Hilfe bei der schwierigen Auswahl der Patienten, sowie Frau Haus, Frau Knoll und Frau Stranakova aus dem Labor der Abteilung, für die Unterstützung bei den Hormonbestimmungen.

Lebenslauf :

Am 3. Januar 1952 wurde ich, Peter Rudolf Scholz, als einziger Sohn des Journalisten Edwin Scholz und seiner Ehefrau Helena Scholz (geb. Hofmann) in Kempten/Allgäu geboren.

- 02-09-1958 Eintritt in die Grundschule in Kempten.
- 29-03-1960 Scheidung der Eltern; Lebe seither beim Vater.
- 02-09-1962 Übertritt an das Allgäu-Gymnasium Kempten.
- 19-06-1971 Abitur am Allgäu-Gymnasium Kempten abgelegt.
- 02-11-1971 Beginn des Studiums der Geographie an der TU München.
- 26-03-1973 Beginn des Studiums der Medizin an der UNI Mainz.
- 21-03-1975 Ärztliche Vorprüfung an der UNI Mainz abgelegt.
- 28-05-1975 Zweiteinschreibung für Orientalistik an der UNI Mainz.
- 08/09-1975 2-monatige Famulatur in einer Landarztpraxis.
- 30-03-1976 Ärztliche Prüfung (1.Teil) an der UNI Mainz abgelegt.
- 08/09-1977 2-monatige Famulatur in Sana`a / Nord-Jemen.
- 26-10-1977 Studienortwechsel an die MH Lübeck.
- 06-04-1978 Ärztliche Prüfung (2.Teil) an der MH Lübeck abgelegt.
- 1978/1979 Praktisches Ausbildungsjahr an der MH Lübeck
- 09-05-1979 Ärztliche Prüfung (3.Teil) an der MH Lübeck abgelegt.
- 07-06-1979 Approbation als Arzt durch den Sozialminister des Landes Schleswig-Holstein erteilt.
- ab SS 1979 Weiterführung des Studiums der Orientalistik an der UNI Hamburg.

Mainz den 1. September 1979

